

**"KREISLAUF- UND STOFFWECHSELWIRKUNGEN EINER
BETA - 1 - SYMPATHIKOLYSE DURCH
METOPROLOLTARTRAT BEI KÖRPERLICHER
BELASTUNG.
VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN WÄHREND
FAHRRADERGOMETRIE UND BERGWANDERN"**

CHRISTIAN SACK

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554822_0011

Aus der KURKLINIK BERCHTESGADEN

Vorstand: Chefarzt Prof. Dr. J. Meier

"Kreislauf- und Stoffwechselwirkungen einer
Beta-1-Sympathikolyse durch Metoprololtartrat
bei körperlicher Belastung. Vergleichende
Untersuchungen während Fahrradergometrie und
Bergwandern"

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christian Sack

aus

Tegernsee

Jahr

1986

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Meier

Mitberichterstatter: Prof. Dr. B. Erdmann
Prof. Dr. W. Forth

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.1986

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

2. METHODIK

- 2.1. Probandenauswahl
- 2.2. "Ergo"-Versuche
- 2.3. "Berg"-Tests
- 2.4. Statistische Auswertung

3. ERGEBNISSE

3.1. Ergometrie

- 3.1.1. Submaximale Leistungsstufe
- 3.1.2. Herzfrequenzen
- 3.1.3. Arterieller Blutdruck
- 3.1.4. Lungen-Ohr-Zeit
- 3.1.5. Serum-Glukose
- 3.1.6. Laktat
- 3.1.7. Ausschluß eines Trainings-Effektes durch dreimalige submaximale Ergometerbelastung in der Reihenfolge Placebo-Verum-Placebo bei 3 Probanden

3.2. "Berg"-Tests

- 3.2.1. Aufstiegszeiten, Aufstiegsleistungen
- 3.2.2. Herzfrequenzen
- 3.2.3. Arterieller Blutdruck
- 3.2.4. Serum-Glukose
- 3.2.5. Laktat
- 3.2.6. Arterielle O₂-Sättigung
- 3.2.7. Vitalkapazität, Ein-Sekunden-Kapazität
- 3.2.8. Einzelfallbeschreibungen
 - 3.2.8.1. Ausscheiden von Proband Nr.2 aus dem Versuchsprogramm
 - 3.2.8.2. Ausgeprägt negativ-chronotrope Wirkung von Metoprolol bei Versuchsperson Nr.6

3.3. Mechanokardiographie

3.4. Vergleich der in den "Ergo"- und "Berg"-Tests erzielten Ergebnisse

3.4.1. Herzfrequenzen

3.4.2. Leistungen

3.4.3. Arterieller Blutdruck

3.4.4. Serum-Glukose

3.4.5. Laktat

3.4.6. Subjektive Angaben der Probanden

4. DISKUSSION

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. ABBILDUNGEN UND TABELLEN

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

Für die Verordnung betaadrenolytischer Substanzen bestehen verschiedene Indikationsbereiche.

So werden sie in der Infarkt- wie Reinfarkt-Prophylaxe angewandt, gelten neben den Diuretika als Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der arteriellen Hypertonie und werden in der Therapie kardialer Rhythmusstörungen mit Erfolg eingesetzt. Mit einzuschließen wäre hierbei das hyperkinetische Herz-Syndrom, welches den funktionellen Herzbeschwerden zugerechnet wird. Auch bei der sog. subvalvulären hypertrophen muskulären Kardiomyopathie besteht eine Indikation für die Behandlung mit Beta-Blockern.

Als Randindikationen gelten die Hyperthyreose - genauer gesagt: ihre kardiovaskulären Manifestationen -, das Glaukom (hierbei lokale Anwendung), sowie das weite Feld untereinander schwer abgrenzbarer psychiatrischer Erkrankungen, zusammengefaßt unter dem Begriff des "anxiety syndrom".

In der Geburtshilfe werden die sog. kardioselektiven Betaadrenolytika eingesetzt, um die kardialen Begleiterscheinungen bei der Verwendung sympathomimetisch wirkender Tokolytika zu vermindern.

Schließlich sei noch auf die Verwendung β -blockierender Substanzen in der Anästhesiologie verwiesen.

Wenn man davon ausgeht, daß β -Blocker noch zusätzlich ohne klare - oder, anders ausgedrückt: mit fragwürdiger - Indikationsstellung eingesetzt werden, wie z. B. bei der Unterdrückung körperlicher Manifestationen

psychischen Stresses (Examensangst, berufliche Belastung o. ä.), so kann man sicherlich davon sprechen, daß diese Medikamentengruppe zumindest im mitteleuropäischen Bereich relativ häufig zur Anwendung kommt. Einer vor nicht allzulanger Zeit publizierten Studie zufolge (11) standen die β -Blocker als Arzneimittelgruppe in der Häufigkeit der Verordnungen in der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 1982 an siebenter Stelle (10,62 Mio.). Die weitaus häufigste Indikation für die Behandlung mit einem Betaadrenolytikum stellte dabei die arterielle Hypertonie (65,6 %) dar, gefolgt von der coronaren Herzkrankung (9,2 %) bzw. "sonstigen Herzkrankheiten (Arrhythmien etc.)" (9,9 %).

Von zahlreichen Autoren ist die Frage behandelt worden, inwieweit sich die Gabe betaadrenolytischer Substanzen auf verschiedene Körperfunktionen unter Belastungsbedingungen auswirkt. So wurden Versuche mit dem Laufband (z.B.26) und dem Fahrrad-Ergometer (z.B.19) gemacht, Bobfahrer wurden bei der Ausübung ihres Sportes bezüglich der Auswirkungen einer β -Sympathikolyse untersucht (23), die Effekte einer β -Blockade bei psychischem Streß in Form spezieller Fernsehsendungen wurden überprüft (18), und erst kürzlich wurde die Frage behandelt, inwieweit sich die Gabe betaadrenolytischer Substanzen mit der psychisch-physischen Belastung am Steuer eines Kfz im Straßenverkehr vereinbaren läßt (24).

Nicht untersucht wurden bisher, soweit bekannt, die Effekte β -blockierender Substanzen bei körperlicher Belastung, welcher sich ein Bergsteiger unterzieht. Gerade diese Form der Bewegung scheint bei dem Personenkreis, der aus einer der o. g. Indikationen mit einem Betaadrenolytikum behandelt wird, keineswegs selten zu sein; Bergsport wird auch von Patienten betrieben, welche

sich in der Phase der Spätrehabilitation nach Herzinfarkt befinden, besonders häufig jedoch von Personen jüngeren oder mittleren Lebensalters, die wegen einer (Grenzwert-)Hypertonie mit einem Beta-Blocker behandelt werden.

Sinn der vorliegenden Arbeit ist es, wichtige zirkulatorische bzw. metabolische Effekte der Einnahme β -blockierender Substanzen beim Bergsteigen zu untersuchen und diese Effekte mit den Auswirkungen zu vergleichen, die sich bei fahrradergometrischer Belastung ergeben. Es wird versucht, eine Antwort auf die Frage zu geben, ob die Einnahme eines β -Blockers sich mit der Ausübung des Bergsportes vereinbaren läßt.

2. Methodik

2.1. Probandenauswahl

An der Untersuchung nahmen 12 freiwillige gesunde Personen im Alter zwischen 17 und 43 Jahren teil, davon je 6 männlichen und weiblichen Geschlechts. Die anthropometrischen Daten sind aus Tabelle I zu ersehen.

Die Teilnehmer wurden über den Sinn der Untersuchung, mögliche Wirkungen und Nebenwirkungen des zu verabfolgenden Pharmakons vor Versuchsbeginn informiert.

Bei jedem Probanden wurde durch Erhebung der Anamnese und körperliche Untersuchung ein manifestes körperliches Leiden, welches eine Teilnahme an den Tests bedenklich hätte erscheinen lassen, ausgeschlossen.

2.2. "Ergo"-Versuche

Jede Versuchsperson wurde zunächst einer fahrradergometrischen Belastung im Sitzen zur Bestimmung der individuellen Leistungsgrenze unterzogen. Dies geschah durch stufenweise Belastungssteigerung um 25 Watt jeweils nach 3 Minuten bis zum Abbruch aufgrund allgemeiner Erschöpfung des Probanden entsprechend der Definition NIEDERBERGER's vom "symptomlimitiert-maximalen Arbeitsversuch" (34). Vor Belastungsbeginn, während der letzten 15 Sekunden jeder Belastungsstufe, sowie sofort, 3 Min., 5 Min., 15 Min. und 20 Min. nach Belastungsende wurden mit einem Dreikanal-Schreiber (Firma Philips, Einthoven) drei EKG-Ableitungen (V2, V4 sowie die modifizierte Extremitäten-Ableitung "III") registriert, gleichzeitig jeweils der arterielle Blutdruck indirekt nach der Methode von RIVA-ROCCI gemessen. Die Klebe-Elektroden zur EKG-Registrierung wurden dabei in folgenden Positionen angebracht:

"Rechter Arm" = Medioklavikularlinie rechts 2 cm unterhalb des Schlüsselbeins, "Linker Arm" analog dazu auf der gegenüberliegenden Seite, "linkes Bein" in Höhe der 12. Rippe in der hinteren Axillarlinie links, analog dazu auf der rechten Seite die Neutralelektrode, die Elektroden V_2 und V_4 in üblicher Position. Hiermit bestand die Möglichkeit, sämtliche EINTHOVEN'schen bipolaren Extremitäten-Ableitungen darzustellen, in dieser Modifikation nach SACK (40) als Ableitungen "I", "II", "III" bezeichnet.

Anschließend an diese Tests zur Erfassung der individuellen Maximalbelastung wurde jeder Proband in einem Mindestabstand von 48 Stunden jeweils einer als 80 % der Maximalbelastung festgelegten "submaximalen Belastung" auf dem Fahrradergometer unterzogen, mit EKG-Schreibung und Blutdruckmessung wie oben beschrieben. Dabei erhielt jeder Proband vor der ersten dieser beiden Belastungen ("Ergo I") jeweils 25,5 Stunden, 13,5 Stunden sowie 1,5 Stunden vor Belastungsbeginn eine Tablette Placebo, beim 2. Versuch ("Ergo II") zu den gleichen Zeitpunkten wie bei "Ergo I" jeweils eine Tablette mit 100 mg Metoprololtartrat (Beloc^R), ohne daß die Versuchspersonen über die Reihenfolge der Verabreichung der Substanzen informiert waren (Einfache Blindstudie).

Folgende Untersuchungen wurden zusätzlich bei den Tests "Ergo I" und "Ergo II" bei jedem Probanden durchgeführt:

a) vor Beginn der Ergometerbelastung im Liegen Bestimmung der mechanokardiographischen Zeitmaße nach HOLL-DACK (16) durch simultane Registrierung des Phonokardiogramms (Abnahmestelle: Erbscher Punkt), einer Extremitäten-EKG-Ableitung und der Carotispulskurve.

b) vor Beginn der Belastung Entnahme venösen Blutes aus

der v.cubitalis zur Bestimmung der Serum-Glukose (Methode nach SCHMIDT (41)) und des Serum-Laktats (Methode nach LAUDAHN (27) und GUTMANN (12)).

Diese Blutentnahme wurde genau 5 Minuten nach Ende der Ergometerbelastung zur erneuten Glukose- und Laktatbestimmung wiederholt.

- c) Zur Messung der Kreislaufzeit Lunge-Ohr (LOZ) wurde ein ca. 2 cm breiter Gurt in Höhe der 10. bis 11. Rippe dorsal um den Thorax gelegt und unter sehr geringem Zug verschlossen, so daß eine unbehinderte Atmung des Probanden möglich war. Eine Positionsveränderung des Gurts wurde durch Fixierung mit Heftpflaster an der Haut verhindert. Zur Messung der atemabhängigen Thoraxexkursionen wurde unter diesen Gurt ein kleiner Gummiballon geklemmt, der seinerseits über einen Gummischlauch in offener Verbindung mit einem Piezo-Kristall stand. Der Piezo-Kristall war gekoppelt mit einem Fotoschreiber (Firma Atlas, Bremen).

Die mit Finalgon^R hyperämisierte linke Ohrmuschel des Probanden wurde zwischen Lichtquelle und Fotozelle einer sog. Ohr-Einheit (Firma Atlas) fixiert, ohne daß dabei die Blutzirkulation im Ohrmuschelgewebe behindert wurde. Mittels dieser Meßeinheit und eines damit verbundenen Oxymeters (Firma Atlas) ließen sich auf dem genannten Fotoschreiber quantitative Änderungen der O₂-Sättigung im hyperämisierten Ohrmuschelgewebe registrieren.

Durch simultane Registrierung der Atmung und der O₂-Sättigungs-Änderung im Ohr mit den beschriebenen Apparaturen konnten vor, während und nach Belastung Messungen der Kreislaufzeit Lunge-Ohr mit dem Apnoe-Manöver (Anhalten der Luft in Expirationsstel-

lung für einige Sekunden) gemacht werden. Infolge der Apnoe kommt es zu einer meßbaren Verminderung der O₂-Sättigung in den Ohrkapillaren. Nach der Einatmung erfolgt mit einer Latenzzeit (Kreislaufzeit Lunge-Ohr, LOZ, normal 3 - 5 sec. in Ruhe) von wenigen Sekunden ein Wiederanstieg der O₂-Sättigung. Beschreibung und Interpretation der Methode bei HEGGLIN, RUTISHAUSER (15).

In den Belastungsuntersuchungen wurde die LOZ jeweils vor Belastungsbeginn, zum Ende der zweiten Minute jeder Belastungsstufe sowie sofort, 3, 5, 15 und 20 Minuten nach Belastungsende gemessen.

Um Artefakte während der Ergometrie durch Bewegung der Ohreinheit zu vermeiden, wurden Lichtquelle und Fotozelle der Ohreinheit mit durchsichtiger, doppelseitig klebender Folie am Ohr fixiert. Störungen durch wechselnden Lichteinfall auf die Ohreinheit wurden durch eine dunkle Kopfbedeckung verhindert.

Der Placebo- und Medikamentenversuch "Ergo I" und "Ergo II" wurde bei jedem Probanden, wie oben erwähnt, mit submaximaler Belastung, definiert als ca. 80 % der Maximalbelastung durchgeführt; diese schwankte zwischen 75 % und 81,8 % (s. Tab. II). Wesentlich war, daß es intraindividuell nicht zu einer Änderung der Belastungsintensität bei "Ergo II" im Vergleich zu "Ergo I" kam.

Bei 3 der 12 Probanden wurde zusätzlich ein Versuch "Ergo III" mit erneuter Gabe von Placebo durchgeführt zum Ausschluß bzw. zur Beurteilung eines möglichen Trainingseffekts durch wiederholte Ergometerbelastungen. Genaue zeitliche Daten von "Ergo I" bis "Ergo III" s. Tab. II.

Bei den Versuchen "Ergo I" bis "Ergo III" wurde die initiale Belastungsstufe so gewählt, daß jede Versuchsperson insgesamt 5 Belastungsstufen von je 3 Minuten Dauer (Steigerung um jeweils 25 Watt, s. oben) absolvieren mußte. 3 weibliche Versuchspersonen konnten nur 4 Belastungsstufen absolvieren, da die submaximale Belastungsstufe bei 100 Watt lag.

Bezüglich der Standardisierung der ergometrischen Versuche wurden die Empfehlungen der Arbeitsgruppe für Ergometrie des International Council of Sports and Physical Education der UNESCO (z. B. 33) zugrunde gelegt.

2.3. "Berg"-Tests

Nach Beendigung der fahrradergometrischen Untersuchungen wurde jeder Proband zwei sog. "Berg"-Tests unterzogen, analog zu den Ergometeruntersuchungen als "Berg I" und "Berg II" bezeichnet. Auch bei diesen Tests bekam jede Versuchsperson vor Versuchsbeginn Placebo bzw. Metoprolol (zu den gleichen Zeitpunkten, in der gleichen Dosierung und Darreichungsform wie bei den Ergometrien), diesmal jedoch wurde das Probanden-Kollektiv in zwei Gruppen geteilt: 6 Personen erhielten bei "Berg I" Placebo, die 6 übrigen zuerst Metoprolol. Umgekehrtes Vorgehen bei "Berg II" (Einfache Blindstudie). Zur Aufteilung des Probanden-Kollektivs s. Tab. III. Es sei erwähnt, daß eine Versuchsperson (Nr. 2), welche bei "Berg I" Placebo erhalten hatte, nach diesem Test aus medizinischer Indikation nicht mehr zum Test "Berg II" zugelassen wurde (Näheres dazu s. Ergebnisse). Es nahmen also insgesamt nur 11 Personen am gesamten Untersuchungsprogramm teil.

Die Belastung bei jedem "Berg"-Test bestand in der Er-
steigung der Strecke Metzenleiten-Kneifelspitze bei
Berchtesgaden. Die Teststrecke weist bei einer Weglänge
von 3600 m eine Höhendifferenz von exakt 600 m auf. Weg-
profil s. Abb. 1. Die erste Weghälfte ist asphaltiert
(für den allgemeinen Kfz-Verkehr gesperrt), die zweite
Weghälfte ist ein nicht asphaltierter Forstweg, nur für
Geländefahrzeuge befahrbar.

Die zeitlichen Abstände zwischen "Berg I" und "Berg II"
und die zeitliche Beziehung zu den Ergometerversuchen,
sind den Tabellen I und II zu entnehmen. Bei Probandin
Nr. 10 wurde der Test "Berg I" aus organisatorischen
Gründen ausnahmsweise zwischen den beiden "Ergo"-Versu-
chen durchgeführt.

Der große zeitliche Abstand zwischen "Berg I" und "Berg
II" bei Proband Nr. 7 erklärt sich daraus, daß sich die-
ser kurz nach "Berg I" bei einem Sturz eine Rippenfrak-
tur zugezogen hatte. Der Test "Berg II" wurde erst dann
durchgeführt, als der Proband wieder völlige Beschwerde-
freiheit erlangt hatte.

Naturgemäß nicht "einstellbar", wie etwa bei den Ergome-
ter-Versuchen, war bei den "Berg"-Tests die jeweilige
Aufstiegsgeschwindigkeit und damit die individuelle Be-
lastung der Versuchsperson. Jeder Proband wurde aufge-
fordert, sich bei beiden "Berg"-Tests jeweils insofern
submaximal zu belasten, als er ein Tempo einschlagen
sollte, welches er sich über längere Zeit (ca. 1 Stunde)
durchzuhalten zutraute.

Folgende Untersuchungen wurden bei jedem "Berg"-Test durchgeführt:

- a) Schreibung eines Mechanokardiogramms analog den Ergometer-Versuchen vor Belastungsbeginn.
- b) Entnahme venösen Blutes vor Belastungsbeginn und 5 Minuten nach Belastungsende zur Serum- Glucose- und Laktat-Bestimmung, wie bei den Ergometrien.
- c) Entnahme kapillären Blutes aus dem hyperämisierten Ohrläppchen zur Messung der "arteriellen" O₂-Sättigung.
- d) Telemetrische Registrierung jeweils einer EKG-Ableitung (wahlweise abrufbar "I", "II", "III" sowie V₂ und V₄; Lokalisierung der Elektroden wie bei den Ergometrien, s. dort) unmittelbar vor Aufstieg sowie während des Aufstiegs alle 5 Minuten und alle 100 Höhenmeter (zusätzlich Dauerüberwachung in der Bodenstation über ein Oszilloskop-Bild). Nach Belastungsende Aufzeichnung eines EKG-Streifens sofort, 3, 5, 15, 20 und 40 Minuten nach Ankunft am Zielpunkt.
- e) Messung des arteriellen Blutdrucks (RR) vor Beginn des Aufstiegs, während des Aufstiegs alle 100 Höhenmeter, sowie nach Ankunft am Zielpunkt zu den gleichen Zeitpunkten wie die EKG-Schreibung. Die Blutdruckmessungen während des Aufstiegs wurden jeweils durch eine geschulte Begleitperson während des Gehens durchgeführt.

Die Begleitperson war angewiesen, beim Aufstieg hinter der Versuchsperson zu gehen, um diese nicht in ihrer Aufstiegsgeschwindigkeit zu beeinflussen. Bei sehr leistungsfähigen Probanden mit zu erwartendem hohem Aufstiegstempo fuhr die Begleitperson jeweils in einem Geländefahrzeug, um den Probanden nur alle 100 Höhenmeter zur Blutdruckmessung zu erwarten.

- f) Vor Beginn des Aufstiegs wurde bei jeder Versuchsperson jeweils ein Vitalogramm zur Bestimmung von Vitalkapazität und Ein-Sekunden-Kapazität angefertigt.

Aus dem "Brutto"-Körpergewicht des Probanden, d.h. seinem Gesamtgewicht einschl. seiner Kleidung und seinem Gepäck bei dem jeweiligen Test, der gemessenen Aufstiegszeit und der überwundenen Höhendifferenz (600 m) wurde jeweils die erbrachte "physikalische Steigleistung" (= Hubarbeit/Aufstiegszeit) berechnet. Jeder Proband wurde vor Testbeginn deshalb in voller Bekleidung und mit seiner Ausrüstung gewogen.

Aus den EKG-Aufzeichnungen ergaben sich die max. Herzfrequenz während des Aufstiegs, sowie die "mittlere Herzfrequenz" (Mittelwert aus allen während des Aufstiegs registrierten Herzfrequenzen).

Unter Berücksichtigung dieser mittleren Herzfrequenz wurde für jeden Probanden, soweit möglich, die sog. "Analogleistung" errechnet, welche sich folgendermaßen herleitet: Davon ausgehend, daß die Fahrradergometrie Auskunft gibt über den Zusammenhang zwischen objektiv erbrachter körperlicher Leistung und dazugehöriger Herzfrequenz, wurden für jeden Probanden, getrennt nach Placebo- und Verum-Versuch, die bei der Ergometrie erreichten Herzfrequenzen als Funktion der dazugehörigen Leistungsstufen in ein Diagramm eingetragen.

Unter Zuhilfenahme des so entstandenen Funktionsdiagramms konnte dann für den einzelnen Probanden, immer getrennt nach Placebo- und Verum-Versuch, aus der beim Aufstieg errechneten mittleren Herzfrequenz rückgeschlossen werden auf die "tatsächlich" dabei erbrachte Leistung, hier als "Analogleistung" bezeichnet. Abb. 2 soll zur Verdeutlichung dieses Gedankenganges dienen.

Nicht möglich ist die Berechnung dieser sog. "Analogleistung", wenn sich die beim Aufstieg errechnete mittlere Herzfrequenz oberhalb der maximal bei der Ergometrie erreichten Herzfrequenz und somit außerhalb des Funktionsgraphen, befindet. Aus diesem Grunde war es insgesamt nur bei 5 Probanden möglich, die "Analogleistung" für Verum- und Placebo-Versuch zu bestimmen (s. dazu 2.4.2).

Die Probanden wurden aufgefordert, beim Aufstieg jeweils leichte Kleidung und geeignetes Schuhwerk zu tragen (Wanderschuhe oder stabile Sportschuhe - selbstverständlich gleiche Ausrüstung bei "Berg I" und "Berg II"). Jede Versuchsperson erhielt zum Aufstieg einen kleinen Rucksack zur Befestigung des Telemetriesenders (Gewicht 400 g). Der Telemetriesender war gekoppelt mit einem an einem Gürtel befestigtem Ableitungswähler (Gewicht 300 g), der mit den am Thorax befestigten Elektroden verbunden war.

Zwei Stunden vor Testbeginn erhielt jede Versuchsperson ein standardisiertes Frühstück entsprechend den auch für Ergometerversuche gültigen Empfehlungen (33).

Sämtliche "Ergo"- und "Berg"-Tests fanden am Vormittag statt, wobei darauf geachtet wurde, daß jeder Proband bei den vergleichenden Untersuchungen jeweils zur gleichen Uhrzeit getestet wurde.

Die klimatischen Verhältnisse bei den "Berg"-Tests (Außentemperatur, Barometerdruck) sind der Tabelle IV zu entnehmen. Niederschläge in Form von Regen, Hagel oder Schnee waren bei keinem der "Berg"-Tests zu verzeichnen; auch fand keiner dieser Tests bei ungünstigen Bodenverhältnissen statt (Schnee- oder Eisbelag, nasser Untergrund).

2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung zum Vergleich der bei den Versuchen mit Placebo und Verum erhaltenen Werte erfolgte mittels des Doppel-t-Tests nach STUDENT. Als signifikant wurde angenommen $p \leq 0,05$.

3. ERGEBNISSE

3.1. Ergometrie

3.1.1. Submaximale Leistungsstufe

Der Mittelwert der submaximalen Leistung aller 12 Versuchspersonen lag bei 153 Watt ($s = 48$), die Einzelwerte lagen zwischen 100 Watt und 225 Watt (s. Tab. III). Jeder Proband war sowohl im Placebo- als auch im Verum-Versuch in der Lage, jeweils 3 Minuten der submaximalen Belastungsstufe zu beenden.

3.1.2. Herzfrequenzen

Das Verhalten der Herzfrequenzen im Placebo- und Verum-Versuch jeweils vor Belastungsbeginn, bei submaximaler Belastung, sowie in der Erholungsphase zeigt Abb. 3. Die Herzfrequenz lag im Verum-Versuch zu allen Zeitpunkten signifikant niedriger, und zwar vor Belastungsbeginn im Mittel um 28,6 %, bei submaximaler Belastung um 24,6 %, 3 Minuten nach Belastung um 33,7 % und 20 Minuten nach Belastung um 23,8 %. Im Verum-Versuch wurden zu den jeweiligen Zeitpunkten vor, während sowie nach Belastung bei keiner der 12 Versuchspersonen die Herzfrequenzwerte des Placebo-Versuchs erreicht. Bei Versuchsperson Nr. 9 differierten vor Belastung die Werte des Placebo- und Verum-Versuchs lediglich um 4 Schläge/min. Die β -Blocker-induzierte Herzfrequenzsenkung schwankte bei den einzelnen Versuchspersonen in Ruhe zwischen 4,8 % und 41,7 %, bei submaximaler Belastung zwischen 16,5 % und 29,9 %.

3.1.3. Arterieller Blutdruck

Abb. 4 zeigt das Verhalten des nach RIVA-ROCCI indirekt gemessenen systolischen und diastolischen arteriellen Blutdrucks vor Belastungsbeginn, bei submaximaler Belastung sowie zum Ende der 3. und 20. Minute der Erholungsphase. Im Mittel lagen zu allen genannten Zeitpunkten die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte im Verum-Versuch niedriger als im Placebo-Versuch, ein signifikanter Unterschied fand sich jedoch lediglich für die Werte des systolischen Blutdrucks während submaximaler Belastung. Entsprechend zeigten sich bei den einzelnen Versuchspersonen nur bei submaximaler Belastung die systolischen Blutdruckwerte im Medikamentenversuch in allen Fällen niedriger als im Placebo-Versuch.

Beim einzigen an der Untersuchungsreihe teilnehmenden Grenzwerthypertoniker (Versuchsperson Nr. 8) war eine β -Blocker-induzierte Blutdrucksenkung lediglich für den systolischen Blutdruck bei Belastung objektivierbar, vor und nach Belastung differierten die systolischen bzw. diastolischen Blutdruckwerte des Placebo- und Verum-Versuchs nur wenig (s. Tab. V).

Der arterielle Mitteldruck (Summe aus diastolischem Blutdruckwert und einem Drittel der Blutdruckamplitude (nach (8))) war ebenfalls lediglich bei submaximaler Belastung durch Metoprolol signifikant vermindert (Abb. 5).

Über die Zuordnung der β -Blocker-bedingten Senkung des systolischen Blutdrucks zur entsprechenden Reduktion der Herzfrequenz bei submaximaler Belastung gibt Abb. 6 Auskunft: Während man bei einer Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks um 18,2 % und einer

Reduktion der mittleren Herzfrequenz um 24,6 % vermuten konnte, die Blutdrucksenkung sei durch den negativ-chronotropen Effekt von Metoprolol bedingt, zeigt die nähere Betrachtung der Einzelwerte, daß offenbar keine enge Beziehung zwischen den beiden Kreislaufwirkungen des β -Blockers besteht. So zeigte Versuchsperson Nr. 1 mit -29,9 % die ausgeprägteste Herzfrequenzsenkung durch Metoprolol bei submaximaler Belastung, mit -3,2 % jedoch die vergleichbar geringste Senkung des systolischen Blutdrucks.

Das Gegenbeispiel in nahezu umgekehrter Form findet sich bei Versuchsperson Nr. 11: Hier ergab sich nach Verabreichung eines β -Blockers mit -29,6 % die ausgeprägteste Reduktion des systolischen Blutdrucks unter submaximaler Belastung, mit -19,2 % aber die zweitschwächste Herzfrequenzsenkung innerhalb des Probandenkollektivs.

3.1.4. Lungen-Ohr-Zeit

Die oxymetrisch bestimmte Kreislaufzeit Lunge-Ohr verlängerte sich unter β -Blockade vor, während und nach submaximaler Belastung signifikant (Abb.7). Am ausgeprägtesten war dieser Effekt von Metoprolol mit 41,7 % während submaximaler Belastung gegenüber einer nur 20prozentigen mittleren Verlängerung in Ruhe.

Abb. 8 zeigt als Beispiel die Apnoekurven von Versuchsperson Nr. 12 des Placebo- und Verum-Versuchs.

Eine Gegenüberstellung der LOZ-Werte und der jeweiligen Herzfrequenzen vor Belastung bzw. während Steigerung der Belastung (im Placeboversuch 55 Einzelwerte,

im Verum-Versuch 57 Einzelwerte) zeigt in der Abb. 9 die Abhängigkeit der beiden Parameter voneinander. Als Grundmuster der Abhängigkeit wurde indirekte Proportionalität gewählt, d. h. $LOZ \sim \text{Herzfrequenz}^{-1}$. Es ergaben sich folgende Regressionsgleichungen für die Abhängigkeit der LOZ von der Herzfrequenz:

a) für Placebo:

$$LOZ = 4,347 + 250 \times \left(\frac{1}{HF} - 0,0097 \right); \quad (r = 0,76)$$

b) für Metoprolol:

$$LOZ = 5,600 + 154,8 \times \left(\frac{1}{HF} - 0,0126 \right); \quad (r = 0,53).$$

Die Divergenz der Funktionsgraphen in Abszissenrichtung nach rechts verdeutlicht, daß mit zunehmender Herzfrequenz unter Metoprololwirkung ein frequenzunabhängiger Faktor zum Tragen kommt, welcher eine Verlängerung der LOZ bewirkt.

3.1.5. Serum-Glukose

In Abb.10 ist das Verhalten der enzymatisch bestimmten Serum-Glukose vor und 5 Minuten nach Belastung jeweils im Placebo- und Verum-Versuch dargestellt. Im Mittel kam es durch die fahrradergometrische Belastung sowohl ohne als auch mit Metoprolol zu einer geringfügigen Senkung des Serum-Glukose-Spiegels. Dabei lagen die Werte des Placebo-Versuchs etwas niedriger als die des Verum-Versuchs. Statistische Signifikanzen lassen sich dabei allerdings nicht errechnen.

Eine belastungsinduzierte Hypoglykämie unter Beta-Blocker-Einnahme konnte bei keiner der Versuchspersonen nachgewiesen werden.

3.1.6. Laktat

Eine signifikante Beeinflussung des Serum-Laktats durch Metoprolol im Vergleich zu Placebo ließ sich weder vor noch nach Belastung nachweisen. Der Serum-Laktat-Spiegel stieg bei submaximaler Belastung sowohl im Placebo- als auch im Verumversuch an (Abb.11). Ein statistisch signifikanter Anstieg ($p < 0,01$) erfolgte jedoch ausschließlich im Verumversuch.

Die von KEUL (25) definierte "anaerobe Schwelle" (Laktatkonzentration = 4 mmol/l) wurde im Ergometerversuch unter submaximaler Belastung nur von einer Versuchsperson im Placeboversuch erreicht bzw. im Verumversuch geringfügig übertroffen (Tab.VI). Die betreffende Versuchsperson war mit einer submaximalen Belastungsstufe von 200 Watt die am zweitbesten belastbare Person des Probandenkollektivs.

3.1.7. Ausschluß eines Trainings-Effektes durch dreimalige submaximale Ergometerbelastung in der Reihenfolge Placebo-Verum-Placebo bei drei Probanden.

Bei den Versuchspersonen Nr.1, 2 und 3 wurde nach der zweiten submaximalen Ergometerbelastung ("Ergo II", Verumversuch) ein Test "Ergo III" mit erneuter Gabe von Placebo durchgeführt. Es galt, einen Trainings-effekt durch wiederholte Belastung auf dem Fahrradergometer als mögliche Ursache der Unterschiede zwischen "Ergo I" und "Ergo II" auszuschließen.

Abb.12a und b zeigen das Verhalten von Herzfrequenzen und Lungen-Ohr-Zeiten (Einzel- und Mittelwerte, Standardabweichungen) unter submaximaler ergometrischer

Belastung in den Tests "Ergo I", "Ergo II" und "Ergo III". Für diese beiden Parameter hatten sich im Mittel bei den 12 Versuchspersonen die größten Unterschiede zwischen Placebo und Verum ergeben (s. 3.1.2 und 3.1.4).

Im Mittel lagen die Herzfrequenzwerte bei "Ergo III" etwas niedriger als bei "Ergo I" (Abb.12a), ein wesentlicher Trainingseffekt, wie er bei regelmäßiger Ergometerbelastung diskutiert werden müßte, läßt sich daraus jedoch nicht ableiten.

Auch als Erklärung für die Verlängerung der Lungen-Ohr-Zeiten bei "Ergo II" gegenüber "Ergo I" läßt sich bei Betrachtung des Ergebnisses von "Ergo III" (s. Abb.12b) ein Trainingseffekt mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen.

3.2. "Berg"-Tests

3.2.1. Aufstiegszeiten, Aufstiegsleistungen

Für die 600 m Höhendifferenz aufweisende Aufstiegsstrecke benötigten die Probanden im Placeboversuch im Mittel 48,05 Minuten, im Verum-Versuch lag der entsprechende Wert bei 51,52 Minuten (Abb.13).

Der unter Einbeziehung des "Brutto"-Körpergewichtes (Körpergewicht mit Ausrüstung), der Höhendifferenz und der Aufstiegszeit errechnete Wert für die "physikalische Steigleistung" (Beschreibung s. Methodik) betrug im Mittel für den Placebo-Versuch 153 Watt, im Verumversuch 143 Watt (Abb. 14).

Somit ergaben sich weder in der Aufstiegszeit noch in der Steigleistung statistisch signifikante Unterschiede zwischen Leer- und Medikamentenversuch.

Von den 11 Versuchspersonen, die am Placebo- und Verum-Versuch teilnahmen, benötigten insgesamt 10 im Verum-Versuch eine etwas längere Aufstiegszeit, eine Versuchsperson bewältigte den Aufstieg im Verum-Versuch etwas schneller (Abb.15).

Bei Betrachtung der Steigleistung lagen diese bei den 9 Versuchspersonen unter Metoprolol niedriger, bei einer Versuchsperson war sie im Placebo- und Verum-Versuch gleich, bei einer weiteren Versuchsperson im Verum-Versuch etwas höher (Abb.16).

Teilt man die 11 Versuchspersonen, welche an beiden "Berg"-Tests teilnahmen, in zwei Gruppen, nämlich

- a) diejenigen, die bei "Berg I" Placebo einnahmen und bei "Berg II" Verum (Gruppen I, $n = 5$), und
- b) diejenigen, die umgekehrt bei "Berg I" Metoprolol einnahmen und bei "Berg II" Placebo (Gruppe II, $n = 6$),

so ergab sich bei Gruppe I bezüglich der Steigleistung ein geringfügig größerer, nicht signifikanter Unterschied zwischen Placebo- und Verum-Versuch als bei Gruppe II (Abb.17). Der Unterschied im Leistungsniveau zwischen Gruppe I und Gruppe II ist zufällig.

3.2.2. Herzfrequenzen

Der nicht-signifikanten β -Blocker-bedingten Leistungsminderung (s. 3.2. 1) steht eine statistisch hochsignifikante Reduktion der mittleren Herzfrequenzen um 27,7 % (18,5 % bis 33,7 %) während des Aufstiegs unter Metoprolol, verglichen mit dem Placebo-Versuch, gegenüber (Abb.18).

Außerdem kam es durch Metoprolol sowohl zu einer signifikanten Senkung der Herzfrequenz vor Aufstiegsbeginn, als auch in der Erholungsphase nach dem Aufstieg. Auch die maximale, während der Belastung erzielte Herzfrequenz wurde durch Verum um 28,8 % (19,8 bis 39,4 %) signifikant reduziert (Abb.19).

Teilt man die Aufstiegsstrecke nach Höhenmeter in zwei Weghälften (1. von 590 m bis 890 m, 2. von 890 m bis 1190 m), so ergibt sich im Mittel eine Steigerung der mittleren Herzfrequenz in der zweiten Weghälfte. Sie beträgt im Placeboversuch 13,4 %, im Verum-Versuch 4,5 % (Abb.20). Die Unterschiede zwischen Placebo und Metoprolol sind jeweils signifikant.

Betrachtet man in gleicher Weise das Verhalten der Steigleistungen, so geht daraus hervor, daß im Mittel sowohl im Placebo- als auch im Verum-Versuch die Versuchspersonen ihre Steigleistung in der zweiten Weghälfte gegenüber der ersten Weghälfte steigern konnten. Im Placebo-Versuch liegt das Ausmaß der prozentualen Leistungssteigerung mit +4,0 % deutlich niedriger als die prozentuale Herzfrequenzsteigerung (+13,4 %), im Verum-Versuch unterscheiden sich diese beiden Werte nur geringfügig (+3,4 % bzw. + 4,5 %).

Statistisch ausgedrückt kam es im Placebo-Versuch zu einer signifikanten Steigerung der Herzfrequenz in der zweiten Weggälfte ($p \leq 0,01$), während sie im Verum-Versuch ebensowenig signifikant blieb wie die Erhöhung der Steigleistung in der zweiten Weggälfte, letztere sowohl im Placebo- als auch im Verum-Versuch.

3.2.3 Arterieller Blutdruck

Das Verhalten des systolischen und diastolischen arteriellen Blutdrucks vor Belastungsbeginn, während des Aufstiegs und in der Erholungsphase nach Ankunft am Zielpunkt ist in Abb.21 dargestellt: Der systolische Blutdruck lag ohne Betablocker im Mittel zu allen Zeitpunkten höher als unter Metoprolol, ein statistisch signifikanter Unterschied war jedoch nur während der Belastung (bei 790 und 1190 m) sowie in der 20. und 40. Minute der Erholungsphase nachzuweisen.

Entgegen dem systolischen Blutdruck, welcher während des Aufstiegs mit und ohne Metoprolol ansteigende Tendenz zeigte, fiel der diastolische Blutdruck während des Aufstiegs gegenüber dem Ruhewert gering ab. Im Mittel lagen die gemessenen diastolischen Blutdruckwerte im Verum-Versuch ebenfalls stets niedriger als im Placebo-Versuch; zu einer signifikanten β -Blocker-bedingten Senkung des diastolischen Blutdrucks kam es allerdings erst in der späteren Erholungsphase (20. und 40. Min. nach Belastung). Im Placebo-Versuch stieg der diastolische Blutdruck während der Erholung wieder geringfügig an, während er im Verum-Versuch selbst gegenüber den Werten des Aufstiegs nochmals leicht abfiel.

Bei dem schon unter 3.1.3 erwähnten einzigen an der Versuchsreihe teilnehmenden Grenzwerthypertoniker war unter Metoprolol vor dem Start sowie während der ersten Aufstieghälfte ein gegenüber dem Leerversuch niedrigerer systolischer und diastolischer Blutdruck nachzuweisen, in der zweiten Aufstieghälfte galt dies nur noch für den systolischen Blutdruck im Verum-Versuch. In der Erholungsphase waren weder für den systolischen noch für den diastolischen Blutdruck deutliche Unterschiede zwischen Leer- und Medikamentenversuch erkennbar (Tab.VII).

Die maximalen, bei den einzelnen Probanden während des Aufstiegs gemessenen systolischen Blutdruckwerte wurden durch Metoprolol im Mittel um 17 % gesenkt, die max. erreichte Herzfrequenz um 29 % (s. auch unter 3.2.2.).

3.2.4. Serum-Glukose

Der Serum-Glukose-Spiegel lag im Mittel nach Beendigung des Aufstiegs bei 10 Probanden¹ sowohl im Leer- als auch im Medikamentenversuch geringfügig über den Ausgangswerten (Abb.22). Im Medikamentenversuch fiel dieser Anstieg noch geringer aus. Statistische Signifikanz war weder für die jeweilige belastungsbedingte Änderung des Glukose-Spiegels innerhalb des Placebo- bzw. Verum-Versuchs nachzuweisen, noch für den Unterschied der Ausgangs- und Endwerte von Placebo- und Verum-Versuch.

¹Bei einem Probanden war in der Zentrifuge das Röhrchen des Medikamentenversuchs zerbrochen.

Das Auftreten einer Hypoglykämie unter Metoprolol war in keinem Fall zu beobachten.

Proband Nr. 8 wies im Leerversuch mit 168 mg% vor Belastung bereits einen grenzwertigen (postprandialen) Glukosewert auf, welcher nach Belastungsende mit 269 mg% eindeutig im pathologischen Bereich lag.

Die Vergleichswerte unter Metoprolol lagen dabei mit 121 (vor Belastung) bzw. 181 mg% (nach Belastungsende) deutlich niedriger, wobei das Ausmaß des rel. belastungsbedingten Glukoseanstiegs mit +60 % (Leerversuch) und +50 % (Medikamentenversuch) keinen gravierenden Unterschied zwischen Placebo und Verum erkennen ließ.

3.2.5. Laktat

Bei 9 der 11 am Placebo- und Verum-Versuch teilnehmenden Versuchspersonen konnte der Serum-Laktat-Spiegel vor und nach dem Aufstieg gemessen werden.

Im Mittel kam es dabei sowohl im Leer- als auch im Medikamentenversuch zu einem belastungsbedingtem Anstieg des Laktat-Spiegels (Abb.23). Dieser Anstieg war im Leerversuch von geringer ($p < 0,05$), im Medikamentenversuch ohne Signifikanz; nicht signifikant waren die jeweiligen Unterschiede zwischen Placebo und Verum vor bzw. nach Belastung.

Die von KEUL (25) angegebene "anaerobe Schwelle" von 4,0 mmol/l wurde nur von den beiden Probanden mit der größten physikalischen Aufstiegsleistung (Proband Nr. 7 u. 8) überschritten, wobei Proband Nr. 7 nur im Leerversuch diese Schwelle überschritt (Tab.VIII).

Das Ausmaß der belastungsbedingten Laktatänderungen, bezogen auf die erbrachten physikalischen Steigleistungen, wird anhand der in den Leer- und Medikamentenversuchen gewonnenen Einzelwerte in Abb.24 dargestellt. Es fällt auf, daß es bei Steigleistungen oberhalb 200 Watt zu kräftigerem Laktatanstieg kam.

In der Abb.24 sind die jeweils zu einer Versuchsperson gehörigen Wertepaare (aus Placebo- und Verum-Versuch) durch gestrichelte Linien miteinander verbunden. Der Tatsache, daß - bis auf eine Ausnahme - diese Linien eine positive Steigung aufweisen, ist zu entnehmen, daß jeweils in dem Versuch, in welchem die höhere Steigleistung erbracht wurde, auch die Laktatdifferenz größer war. Dies gilt auch für den Fall der Versuchsperson Nr. 12, welche als einzige im Verum-Versuch eine höhere Steigleistung erbrachte als im Placebo-Versuch. Bei Versuchsperson Nr. 9, die im Leerversuch die gleiche physikalische Steigleistung erzielte wie im Medikamentenversuch (85 Watt), liegen auch die Werte für die belastungsbedingte Laktatänderung unmittelbar beieinander.

3.2.6. Arterielle O₂-Sättigung

Die aus dem Kapillarblut (hyperämisiertes Ohrläppchen) bestimmte arterielle O₂-Sättigung fiel sowohl im Leer- als auch im Medikamentenversuch unmittelbar nach Beendigung des Aufstiegs gegenüber dem Ruhewert signifikant ($p < 0,01$) ab. Dabei fanden sich die Werte des Medikamentenversuchs im Mittel sowohl vor als auch nach dem Aufstieg niedriger als die des Leerversuchs, ohne daß dieser Unterschied statistische Signifikanz erreichte (Abb.25).

3.2.7. Vitalkapazität, Ein-Sekunden-Kapazität

Vor den "Berg"-Tests wurde bei jeder Versuchsperson ein Vitalogramm angefertigt zur Ermittlung der forcierten Vitalkapazität und der auf letztere in Prozent bezogenen Ein-Sekunden-Kapazität (Abb.26). Metoprolol führte zu keiner signifikanten Veränderung der beiden genannten spirometrischen Parameter.

3.2.8. Einzelfall-Beschreibungen

3.2.8.1. Ausscheiden von Proband Nr. 2 aus dem Versuchsprogramm

Versuchsperson Nr. 2 (Alter: 27 Jahre) verspürte bei Test "Berg I" (Placeboversuch) kurz vor Ankunft am Ziel und bei Ankunft retrosternalen Druck und allgemeines Unwohlsein. Aus diesem Grunde wurde der Proband zur Vermeidung jeglichen Risikos von der weiteren Teilnahme an den Versuchen ausgeschlossen.

3.2.8.2. Ausgeprägt negativ-chronotrope Wirkung von Metoprolol bei Versuchsperson Nr. 6

Bei Versuchsperson Nr. 6 (Alter: 17 Jahre) zeigte das Telemetrie-Ruhe-EKG des Verumversuchs vor dem Aufstieg eine ausgeprägte Sinusbradykardie (Herzfrequenz 34/Min.), dabei z. T. Ersatzschläge aus dem unteren AV-Knoten-Areal (Abb.27). Die Versuchsperson bewältigte den Aufstieg dann im Verum-Versuch in einer Zeit von 49 Minuten 45 Sekunden, entsprechend einer physikalischen Steigleistung von 170 Watt (Placebo-Versuch 190 Watt). Die mittlere Herzfrequenz während des Aufstiegs betrug 91/min (Placebo: 150/min),

die maximal erreichte Herzfrequenz 100/Min. (Placebo: 165/Min.). Als Beschwerden äußerte der Proband starke Müdigkeit am Versuchstag sowie Schmerzen in der Wadenmuskulatur während des Aufstiegs.

3.3. Mechanokardiographie

Vor den "Ergo"- und "Berg"-Tests wurden bei jedem Probanden simultan die Carotispulskurve mit einer Extremitäten-EKG-Ableitung sowie zwei (vier) Phonokardiographie-Ableitungen zum Zwecke der Bestimmung der systolischen Zeitintervalle, von denen hier die linksventrikuläre Auswurfzeit (LVET) und die Anspannungszeit (PEP) betrachtet werden, registriert.

Da sich bei den Messungen vor "Ergo"- und "Berg"-Tests keine methodischen Unterschiede ergaben, erfolgt die Auswertung der erzielten Ergebnisse für alle Messungen gemeinsam.

Abb.28a und b zeigen die Unterschiede zwischen Placebo- und Verum-Versuch für die o.g. Zeitmaße, wobei die LVET nicht in einer Zeiteinheit sondern herzfrequenzbezogen, nach einer von KESTELOOT (22) angegebenen Regressionsgleichung, in Prozent der Norm angegeben wird. Die Abbildungen verdeutlichen, daß sich nur die PEP unter Metoprololgabe gegenüber dem Verum-Versuch signifikant verlängert. Die rel. LVET wird zwar im Mittel auch leicht verlängert, der Unterschied bleibt jedoch ohne statistische Signifikanz.

Abb.29 zeigt die mittlere metoprololbedingte Veränderung der Absolutwerte der LVET in msec., aufgetragen gegen die dazugehörigen Mittelwerte der Herzfre-

quenzen, wobei in das Diagramm die aus der o.g. Regressionsgleichung hervorgehende Gerade zur Darstellung der Abhängigkeit der LVET von der Herzfrequenz eingezeichnet ist. Es zeigt sich, daß der Mittelwert für die LVET der Placebo-Versuche exakt auf dieser Geraden liegt, der Mittelwert aus den Metoprolol-Versuchen liegt geringfügig darüber, entsprechend der oben beschriebenen Verlängerung der rel. herzfrequenzkorrigierten LVET.

3.4. Vergleich der in den "Ergo"- und "Berg"-Tests erzielten Ergebnisse

Bei den im Folgenden angestellten Vergleichen fehlt aus o.g. Gründen Versuchsperson 2 (s. 3.2.8.1).

3.4.1. Herzfrequenz

Vergleicht man die Mittelwerte der bei submaximaler ergometrischer Belastung erreichten Herzfrequenzen mit den bei den "Berg"-Tests erreichten mittleren Herzfrequenzen, so liegen die Werte der "Berg"-Tests sowohl im Placebo- als auch im Verum-Versuch höher als bei submaximaler ergometrischer Belastung (Abb.30); statistisch signifikant ist diese Differenz nur für den Placebo-Versuch.

Daß für die erreichten Herzfrequenzen bei submaximaler ergometrischer Belastung und Bergsteigen (mittlere u. maximale Herzfrequenz) jeweils signifikante Unterschiede zwischen Placebo- und Verum-Versuch bestehen, wurde bereits an anderer Stelle beschrieben (3.1.2. und 3.2.2.).

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, daß die β -Blocker-bedingte Herzfrequenzsenkung bei submaximaler ergometrischer Belastung und während des Bergaufgehens kaum Unterschiede aufwies: -24 % für die Herzfrequenz unter submaximaler ergometrischer Belastung, -28 % für die maximalen, während des Aufstiegs erreichten Herzfrequenzen.

3.4.2. Leistungen

Obwohl die Einzelwerte eine rel. breite Streuung aufweisen, differierten im Mittel die submaximale ergometrische Leistung und die im Placebo-Versuch erbrachte physikalische Steigleistung nur um 1 Watt. Die physikalische Steigleistung im Verum-Versuch lag dagegen im Mittel um 10 Watt unter der submaximalen ergometrischen Leistung. Die beiden leistungsfähigsten Versuchspersonen, bei denen die physikalische Steigleistung des Placebo-Versuchs am deutlichsten die submaximale ergometrische Leistung übertraf, waren Bergwachtangehörige und geübte Berggeher (Abb.31)

Die physikalische Steigleistung (Berechnung s. Methodik) stellt einen theoretischen Wert dar, welcher nicht die gesamte beim Aufstieg erbrachte körperliche Leistung berücksichtigt. Zur Verdeutlichung dieser Tatsache dient das Beispiel des Wanderers in der Ebene, der bei einer physikalischen Steigleistung = 0 dennoch eine körperliche Leistung vollbringt (Anheben des Körpers bei jedem Schritt, Überwindung von Reibungswiderständen). Es wurde deswegen der Begriff der "Analogleistung" eingeführt, Erklärung s. Methodik.

Im vorliegenden Probandenkollektiv war es bei insges. 5 Versuchspersonen möglich, für Placebo- und Verum-Versuch der "Berg"-Tests die "Analogleistung" zu berechnen.

Abb.32 stellt das mittlere Verhalten der maximalen ergometrischen Leistung, der submaximalen ergometrischen Leistung, der physikalischen Steigleistung und der "Analogleistung" (die beiden letzteren getrennt nach Placebo- und Verum-Versuch) dar. Es wird deutlich, daß die "Analogleistung" jeweils höher lag als die reine physikalische Steigleistung. Dabei fiel der Unterschied im Placebo-Versuch mit 13,9 % höher aus als im Verum-Versuch (+7,2 %).

Die physikalische Steigleistung des Verum-Versuchs lag im Mittel bei den 5 zur Berechnung der "Analogleistung" herangezogenen Versuchspersonen um 6,5 % niedriger als im Placebo-Versuch (ebenso wie beim Gesamtkollektiv, s. oben); die "Analogleistung" wurde durch Metoprolol um 13,2 % verringert.

3.4.3. Arterieller Blutdruck

Ein Vergleich zwischen dem Verhalten des arteriellen Blutdrucks in den submaximalen Belastungsversuchen und den "Berg"-Tests ist in Abb.33 dargestellt. Herangezogen wurden auf der einen Seite die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte bei submaximaler ergometrischer Belastung, auf der anderen Seite die maximalen bei jeder Versuchsperson während des Aufstiegs gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte. Der Vergleich zwischen Ergometrie und Aufstieg ergibt nur geringfügige Unterschiede sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Blutdruck.

Der systolische Blutdruck wird durch Metoprolol sowohl bei submaximaler ergometrischer Belastung gesenkt ($-18,8\%$ $p < 0,01$), als auch beim Aufstieg ($-17,2\%$, $p < 0,05$).

Daß die Senkung des diastolischen Blutdrucks durch Metoprolol weder in den Ergometrien ($-10,8\%$) noch bei den "Berg"-Tests ($-7,4\%$) statistische Signifikanz erreichte, wurde bereits an anderer Stelle besprochen (3.1.3 bzw. 3.2.3).

3.4.4. Serum-Glukose

Die Werte für die Serum-Glukose wurden weder bei den Ergometrien noch bei den "Berg"-Tests durch Metoprolol signifikant beeinflusst.

Bemerkenswert scheint, daß bei den Ergometrien, sowohl im Leer- als auch im Medikamentenversuch, die Serum-Glukose-Werte nach Belastung im Mittel etwas niedriger gefunden wurden als die Ausgangswerte (s. Abb.10), während sie nach dem Bergsteigen sowohl im Leer- als auch im Medikamentenversuch im Mittel etwas höher lagen als die Ausgangswerte (s. Abb.22).

Unabhängig davon verursachte Metoprolol beim Bergsteigen einen im Vergleich zum Placebo-Versuch geringfügigeren Anstieg der Serum-Glukose.

3.4.5. Laktat

In den submaximalen Ergometerbelastungen kam es zu geringfügigen Laktat-Anstiegen, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Verum zu verzeichnen war (s. 3.1.6. Abb.11).

Eine signifikante Beeinflussung des Laktats durch Metoprolol wurde auch bei den "Berg"-Tests nicht verzeichnet (s. Abb. 23).

Insgesamt kam es beim Bergsteigen im Mittel sowohl mit Placebo als auch mit Verum zu einem stärkeren Laktatanstieg (+194 % mit Placebo, +127 % mit Verum) als in den Ergometrien (+45 % bzw. +93 %).

3.4.6. Subjektive Angaben der Probanden

Nach Abschluß der Tests wurde jeder Proband, ohne über die Reihenfolge der Placebo- bzw. Medikamenteneinnahme informiert zu sein, schriftlich befragt, ob er von den beiden "Ergo"- bzw. "Berg"-Tests jeweils einen als unangenehmer empfunden habe und, im positiven Falle, warum.

Bei den Ergometrien bezeichneten von den 12 teilnehmenden Versuchspersonen 8 den Verum-Versuch als unangenehmer, wofür folgende Begründungen angegeben wurden:

- a) größere allgemeine Erschöpfung, Müdigkeit (5 x)
- b) Atemnot, bes. bei den Apnoe-Manövern (3 x)
- c) Brennen in der Ober- und Unterschenkelmuskulatur (1 x)¹

¹Die Tatsache, daß die Anzahl der Begründungen größer ist als die Zahl der antwortenden Probanden, erklärt sich daraus, daß jeder Proband mehrere Kriterien angeben konnte.

3 Versuchspersonen empfanden den Placebo-Versuch als unangenehmer, mit folgenden Begründungen:

- a) Mattigkeit während des ganzen Versuchstages (1 x)
- b) mehr körperliche Erschöpfung bei der Ergometrie (1 x)
- c) stärkere Aufregung (1 x)

Zu letzterem Punkt ist anzuführen, daß der Placebo-Versuch auf dem Ergometer für jeden Probanden die erste körperliche Belastung unter Tabletten-Einnahme darstellte, woraus sich die "stärkere Aufregung" möglicherweise erklären ließe.

Eine Versuchsperson empfand keinen Unterschied zwischen Placebo und Verum-Versuch.

Bei den "Berg"-Tests empfanden von den 11 teilnehmenden Versuchspersonen 7 Probanden den Verum-Versuch als unangenehmer; ihre Begründung:

- a) Schmerzen ("Brennen", "wie Muskelkater") in der Beinmuskulatur (4 x)
- b) allgemeine Erschöpfung, Müdigkeit, größere Anstrengung (5 x)
- c) Atemnot (3 x)
- d) "Schwere Beine" (2 x)¹

¹ Die Tatsache, daß die Anzahl der Begründungen größer ist als die Zahl der antwortenden Probanden, erklärt sich daraus, daß jeder Proband mehrere Kriterien angeben konnte.

Eine Versuchsperson gab an, ca. 5 Stunden nach Ende des Verum-Versuchs heftige Krämpfe im linken Unterschenkel verspürt zu haben.

Eine Versuchsperson empfand den Placebo-Versuch als unangenehmer wegen allgemeiner Müdigkeit am Versuchstag.

3 Versuchspersonen verzeichneten keinen Unterschied zwischen Placebo- und Verum-Versuch (s. dazu Abb.34).

4. DISKUSSION

Im Zusammenhang mit Beta-Blockade und körperlicher Arbeit sind einige betaadrenerg vermittelte Funktionen innerhalb des menschlichen Organismus von Bedeutung:

Während die Steigerung der Herzfrequenz und der Myokardkontraktilität sowie die Verkürzung der Überleitungszeiten bei der elektrischen Erregung des Myokards vorwiegend über die Stimulation von Beta-1-Rezeptoren erfolgen, ist die Erweiterung von peripheren Gefäßen der Skelettmuskulatur eher ein Beta-2-adrenerger Mechanismus.

Die Lipolyse und Freisetzung von Renin wird hauptsächlich über Beta-1-Rezeptoren gesteigert, die Glykogenolyse über Beta-2-Rezeptoren, deren Stimulation auch eine Erschlaffung der Bronchialmuskulatur bewirkt (LYDTIN (32), GROSS (10) und LOHMANN (29 u. 30)).

Die Hemmung dieser Funktionen unter Beta-Blockade legt die Vermutung nahe, daß die körperliche Leistungsfähigkeit durch Gabe eines Beta-Adrenolytikums eine deutliche Verringerung erfahren müßte. Eine solche Einschränkung der Leistungsfähigkeit wird auch von verschiedenen Autoren, z. B. EPSTEIN (4), SCHNELLBACHER (42), KINDERMANN (26) beschrieben; andere Autoren, z. B. LE WINTER (28), AIGNER (1) sehen dagegen keine Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

In der vorliegenden Arbeit konnte beim Bergsteigen eine nicht-signifikante geringfügige Verringerung der körperlichen Leistungsfähigkeit um 7 % gefunden werden.

SCHNELLBACHER (7,8 %) (42) und KINDERMANN (3,5 %) (26) fanden ähnliche Werte.

Relativ gering scheint die Minderung der körperlichen Leistung unter Beta-Blockade deshalb, da in der vorliegenden Untersuchung deutliche kardiozirkulatorische Auswirkungen einer Beta-Adrenalyse unter körperlicher Arbeit gefunden wurden:

Ähnlich wie bei SCHNELLBACHER (42), KINDERMANN (26), EPSTEIN (4), RUTISHAUSER (39), KEUL (23), RAINWATER (37), CRAWFORD (2), SIMON (44), FRANZ (7), KALTENBACH (20), WILLIAM-OLSSON (45), DELIUS (3), AIGNER (1) ergab sich, daß die Herzfrequenz während ergometrischer Belastung nach Metoprolol um ca. 25 % gesenkt wird; beim Bergsteigen war sogar eine Frequenzverminderung von ca. 28 % zu verzeichnen.

In etwa gleicher Weise wie die Herzfrequenz muß unter Beta-Blockade auch das Herzzeitvolumen vermindert sein, da das Schlagvolumen im Vergleich zu Leerversuchen gleich bleibt bzw. eine nur geringe, nicht signifikante Verringerung erfährt. Dies sind Ergebnisse invasiver Untersuchungen von DELIUS (3), EPSTEIN (4), ISBARY (19), PORT (36), SIMON (43). Nur durch eine deutliche Verminderung des Herzzeitvolumens ist die in der vorliegenden Untersuchung gemessene signifikante Verlängerung der Kreislaufzeit Lunge-Ohr in Ruhe und während Arbeit unter Beta-Blockade erklärlich. Nach HEGGLIN und RUTISHAUSER (15) besteht indirekte Proportionalität zwischen der Lungen-Ohr-Zeit und dem Cardiac-Index.

Auch GEBHARDT (9) hatte in seinen Untersuchungen, die er allerdings nur unter Ruhebedingungen durchführte, eine LOZ-Verlängerung durch Beta-Blocker gefunden.

Die in der vorliegenden Untersuchung während Metoprololmedikation gefundene LOZ-Verlängerung war deutlicher ausgeprägt als man auf Grund der Herzfrequenzsenkung bei Gegenüberstellungen gleicher Frequenzen aus Placebo- und Medikamentenversuch erwarten durfte. Dies läßt zwei Vermutungen zu:

- a) Eine zusätzliche Schlagvolumenminderung durch Beta-Blocker, eine Annahme, welche auf Grund der Ergebnisse o. g. invasiver Untersuchungen unwahrscheinlich ist.
- b) Eine Veränderung der Relation von intrathorakalem zu zirkulierendem Blutvolumen zu Gunsten des intrathorakalen Blutvolumens, welche sich nach KAUFMANN (21) im Sinne einer Verlängerung der Kreislaufzeit auswirkt. KAUFMANN hatte - ohne Medikamentengabe - eine solche Umverteilung dafür verantwortlich gemacht, daß unter körperlicher Belastung die Kreislaufzeiten (Arm-Ohr-Zeit u. Lungen-Ohr-Zeit) nicht in dem Maße abnehmen, wie das Herzzeitvolumen zunimmt. Eine indirekte Bestätigung für die Vermutung einer Vermehrung des intrathorakalen Blutvolumens unter Beta-Blockade bei körperlicher Arbeit findet sich in der von EPSTEIN (4) gefundenen Erhöhung des zentralvenösen Drucks, der von ISBARY (19), SCHNELLBACHER (42), SIMON (43) beschriebenen Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes sowie der von HORWITZ (17), ROSKAMM (38), RUTISHAUSER (39) gemessenen Vermehrung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes.

Die klinische Erfahrung der möglichen Auslösung einer pulmonalen Stauung bis zum Lungenödem bei

latent Herzinsuffizienten durch Beta-Blocker ist in diesem Zusammenhang zu sehen.

Das Fehlen einer bedeutenden Schlagvolumenänderung unter Ruhebedingungen nach Beta-Blockade wird in der vorliegenden Untersuchung auch durch die annähernd gleiche rel. (frequenzkorrigierte) linksventrikuläre Austreibungszeit im Leer- und Medikamentenversuch deutlich.

Die in der vorliegenden Arbeit mechanokardiographisch nachgewiesene Verlängerung der Anspannungszeit (PEP) durch Beta-Blocker als Zeichen der Kontraktilitätsminderung des Herzmuskels steht im Einklang mit der Arbeit von GEBHARDT (9), der zum gleichen Ergebnis kam, und ist ebensogut vereinbar mit der invasiv - auch unter körperlicher Arbeit - gemessenen Verminderung der dp/dt unter Beta-Blockade, worüber HORWITZ (17), RUTISHAUSER (39), KALTENBACH (20) und ROSKAMM (38) berichten.

Der arterielle Blutdruck wird in der vorliegenden Untersuchung nur in seinem systolischen Wert und auch dieser nur während körperlicher Arbeit signifikant gesenkt. Dies gilt sowohl für die Fahrradergometrie als auch für das Bergsteigen. Systolischer Blutdruck in Ruhe, diastolischer Blutdruck in Ruhe und bei Belastung werden durch Metoprolol nicht signifikant gesenkt.

Diese Erkenntnis ist jedoch für die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von Beta-Blockern in der Hypertonie-Behandlung von eingeschränkter Relevanz. In der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich der Effekt einer "akuten" Beta-Blockade untersucht, d. h. die Probanden begannen erst am Tag vor den Messungen mit der Einnahme des Medikamentes.

Es ist bekannt, daß bei Beta-Blocker-Verabreichung zunächst der periphere Gefäßwiderstand reflektorisch ansteigt, um erst nach Tagen (Wochen?) der Behandlung langsam abzusinken. HANSSON (13) bezeichnet dieses "Barorezeptoren-Resetting" als wohl einzigen wirk-samen blutdrucksenkenden Effekt von Beta-Blockern. Damit läßt sich erklären, daß auch SCHNELLBACHER (42), PORT (36), AIGNER (1) bei akuter Beta-Blockade zu ähnlichen Ergebnissen kamen wie die vorliegen-de Untersuchung. Auch ISBARY (19), der Hypertoniker unter akuter Beta-Blockade untersuchte, kam zum glei-chen Resultat, so daß das Argument, bei Normotonikern würde unter Beta-Blockade der Blutdruck weniger ver-mindert als bei Hypertonikern, entkräftet wird.

Nach mehrwöchiger Beta-Blockade dagegen verringert sich nach FRANZ (5) der systolische und diastolische Blutdruck von Hypertonikern in Ruhe und während Be-lastung signifikant. CRAWFORD (2) und LE WINTER (28) konnten nach chronischer Beta-Blockade bei Normoto-nikern eine Senkung des systolischen Blutdrucks auch in Ruhe nachweisen.

Für eine deutliche Blutdrucksenkung scheint also zu-mindest eine mehrtägige Beta-Blocker-Behandlung er-forderlich zu sein, wobei dann möglicherweise Hyper-toniker empfindlicher reagieren als Normotoniker, insbes. was den diastolischen Blutdruck anbetrifft.

Hinsichtlich der blutdrucksenkenden Wirkung muß theo-retisch zusätzlich differenziert werden zwischen Beta-Adrenolytika, welche überwiegend Beta-1-Rezep-toren blockieren, sog. "kardioselektive" Beta-Blocker (z. B. Metoprolol), und solchen, welche in etwa glei-

chem Maße Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren blockieren, auch "nichtkardioselektiv" genannt. Die sog. nichtkardioselektiven Beta-Adrenolytika inhibieren - im Gegensatz zu den kardioselektiv wirksamen Substanzen - die Beta-2-vermittelte Vasodilatation in der Skelettmuskulatur. Damit wäre denkbar, daß es bei einer unter körperlicher Belastung herrschenden vermehrten Katecholaminausschüttung bei nicht-kardioselektiver Beta-Blockade zu einer Demaskierung des alpha-adrenergen, gefäßkonstringierenden Effektes der Katecholamine kommt und damit zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes.

Damit erklärt auch VAN HERWAARDEN (14) seine Beobachtung, daß bei Propranolol-behandelten Versuchspersonen - im Gegensatz zu Metoprolol-behandelten - der diastolische Blutdruck unter intravenöser Adrenalingabe ansteigt.

Eine Adrenalin-Infusion scheint aber in dieser Hinsicht eine echte körperliche Belastung nicht zu simulieren, denn FRANZ (7) findet keinen Unterschied in der Senkung des diastolischen Belastungsblutdrucks zwischen kardioselektiven und nicht-kardioselektiven Beta-Adrenalytika. Die plausibelste Erklärung hierfür dürfte die unter echter körperlicher Belastung wirksame metabolische Dilatation (erhöhte CO₂-Spannung, pH-Wert-Senkung, Laktatanstieg, erhöhte lokale Temperatur) peripherer Gefäße sein.

Die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete Senkung des systolischen Belastungsblutdrucks durch akute Beta-1-Blockade könnte durch die Minderung des Herzzeitvolumens erklärt werden. EPSTEIN (4) kommt

jedenfalls bei seiner Arbeit zu dieser Deutung. Zweifel an einer solchen Interpretation scheinen jedoch angebracht, nachdem bei der vorliegenden Untersuchung, wie Abb. 6 zeigt, keine enge Korrelation zwischen Senkung der Herzfrequenz und Minderung des systolischen Blutdrucks unter Belastungsbedingungen gefunden wurde. Es ergibt sich die Frage, ob nicht die Minderung der myokardialen Kontraktilität durch Metoprolol eine zusätzliche Rolle bei der Senkung des systolischen Belastungsblutdrucks spielt.

Die Serum-Glukose wird in der vorliegenden Untersuchung durch Beta-1-Blockade mit Metoprolol weder vor noch nach Belastung (Ergometrie und Bergsteigen) signifikant beeinflusst, wie bereits KINDERMANN (26), AIGNER (1), FRANZ (6) bei Verwendung kardioselektiver Beta-Blocker gezeigt haben. AIGNER (1) und FRANZ (6) finden jedoch bei Gabe eines nicht-kardioselektiven Beta-Blockers (Propranolol bzw. Pindolol) eine signifikante Senkung des Belastungsblutzuckers im Vergleich zu Leer- und Metoprolol-Versuch. Nach WILLIAM-OLSSON (45) kommt es zu einer Hemmung des durch Isoprenalin-Gabe (unspezifischer Beta-Agonist) erzielbaren Blutzuckeranstiegs nur durch Propranolol, nicht jedoch durch Metoprolol. Als plausible Erklärung für ihre Ergebnisse sehen FRANZ, AIGNER und WILLIAM-OLSSON die Tatsache, daß die Glykogenolyse während körperlicher Belastung bzw. Katecholamingabe über Beta-2-adrenerge Mechanismen stimuliert wird und deshalb durch Gabe von Beta-1-selektiven Adrenolytika nicht oder kaum beeinflusst wird.

LUNDBORG (31) kommt in diesem Zusammenhang zu einem interessanten Ergebnis: Er unterzog seine Versuchspersonen einer submaximalen Ausdauerbelastung bis zur subjektiven Erschöpfung. Dabei fand er zwischen der

1. und 60. Belastungsminute keinen Unterschied zwischen den Blutzuckerwerten im Leer-, Propranolol- und Metoprolol-Versuch. Nach etwa 60 Minuten Belastung erfolgte ein steiler Blutzuckerabfall im Propranolol-Versuch und wenig später Abbruch der Belastung wegen subjektiver Erschöpfung. Ein gleichartiger Effekt zeigte sich auch im Metoprolol-Versuch, jedoch erst 40 Minuten später. Die längste Belastungsdauer wies der Leerversuch mit ca. 180 Minuten auf. Der Autor erklärt dies folgendermaßen: Bei Ausdauerbelastung erfolgt, wie auch KEUL (25) bestätigt, die Energiebereitstellung vorwiegend über den oxydativen Fettabbau. Die Lipolyse wird zwar, wie GROSS (10) und LOHMANN (29) angeben, überwiegend über Beta-1-Rezeptoren stimuliert, LUNDBORG nimmt jedoch auch einen partiellen Beta-2-vermittelten Einfluß an, nachdem er unter Metoprolol einen deutlich höheren, wenn auch im Vergleich zum Leerversuch niedrigeren, Spiegel an freien Fettsäuren findet als im Propranolol-Versuch. Die Blutzuckersenkung bei submaximaler Dauerbelastung unter Beta-Blockade betrachtet LUNDBORG nicht als direkte Folge der medikamentenbedingten Glykogenolysehemmung, sondern in erster Linie als Effekt einer verminderten Energiebereitstellung aus der Lipolyse mit kompensatorisch vermehrter Erschöpfung der Kohlehydratspeicher.

Diese Erkenntnis hat im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit deswegen Bedeutung, als hier die Belastungsdauer über 15 Minuten (Ergometrien) bzw. max. 65 Min. (Bergsteigen) nicht hinausging. Bei länger dauernden Bergwanderungen müßte nach LUNDBORGs Ergebnissen, auch bei Beta-1-selektiver Blockade mit Metoprolol, ein Blutzuckerabfall als leistungslimitierender Faktor ins Kalkül gezogen werden.

Auch eine signifikante Beeinflussung des Laktatspiegels vor und nach körperlicher Belastung durch Metoprolol konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden. KINDERMANN (26), AIGNER (1), SIMON (44) und LUNDBORG (31) finden ebenso keine signifikanten Beta-Blocker-Effekte auf das Verhalten des Laktatspiegels in Ruhe und nach Belastung.

Die Tatsache, daß von den 12 Versuchspersonen nur eine (Versuchsperson Nr. 8) in den "Berg"-Tests, die von KEUL (25) definierte "anaerobe Schwelle" (Laktatspiegel von 4 mmol/l) überschritt, zeigt, daß die restlichen Probanden sich an die Aufforderung hielten, sich beim Aufstieg nur "submaximal" zu belasten. Nach KEUL (25) findet nämlich nach Überschreitung der "anaeroben Schwelle" die Energiebereitstellung unter körperlicher Belastung vorwiegend über die anaerobe Glykolyse ("laktazide Energiebereitstellung") statt, ein Stoffwechselvorgang, der zur Deckung des Energiebedarfs nur im Minutenbereich genügt. Entsprechend war Versuchsperson Nr. 8 sowohl im Leer- als auch im Medikamentenversuch nach Beendigung des Aufstiegs subjektiv am Ende ihrer Kräfte.

Es stellt sich die Frage, wieso die körperliche Leistungsfähigkeit, sowohl, was die maximale Arbeitstoleranz, als auch, was die Dauerleistungsfähigkeit betrifft, nach Beta-Blockade nur geringfügig eingeschränkt ist. Zur Beantwortung der Frage sind nach eigenen Ergebnissen und Durchsicht der Literatur folgende Fakten wesentlich:

- a) Die Senkung der Herzfrequenz durch Beta-Blockade geht mit einer gleichsinnigen Reduktion des Herz-

minutenvolumens einher, d. h. eine kompensatorische Schlagvolumen-Erhöhung, die von einigen Autoren (z. B. 1) vermutet wird, findet nach den Ergebnissen invasiver Untersuchungen (3,4,19,36) nicht statt. Vielmehr werden unter Beta-Blockade bei körperlicher Belastung Zeichen der zunehmenden Rechts- und Linksherzbelastung (Anstieg des zentralvenösen Drucks, Anstieg des Pulmonalarterien-drucks, Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Drucks, Verlängerung der Kreislaufzeit Lunge-Ohr) gefunden.

- b) Aus der bei Belastung nach Beta-Blockade gegenüber Vergleichsversuchen ohne Medikamente nicht oder nur geringfügig verminderten max. O₂-Aufnahme (7, 26) muß geschlossen werden, daß der Hauptkompensationsmechanismus für die Minderung des Herzzeitvolumens durch Beta-Blocker in der vermehrten peripheren Sauerstoffutilisation zu sehen ist. Eine deutlich vergrößerte arteriovenöse O₂-Differenz unter Beta-Blockade bei Belastung ist mehrfach nachgewiesen (4,7,17,26,42).

SCHNELLBACHER (42) sieht dementsprechend eine Parallelität zwischen der Einschränkung der max. Arbeitstoleranz (-7,8 %) und der Verminderung der max. O₂ -Aufnahme (-8.6 %) unter Beta-Blockade.

Es wurde in diesem Zusammenhang über eine Rechtsverschiebung der HbO₂-Dissoziationskurve durch direkte chemische Einwirkung von Beta-Adrenolytika spekuliert, ein solcher Effekt konnte von PENDLETON (35) jedoch nur in vitro, nur für Propranolol und nur für Konzentrationen nachgewiesen werden, die um ein vielfaches höher liegen als der zur Beta-Blockade erforderliche therapeutische Wirk-

spiegel. Auch scheint nach den Untersuchungen von PENDLETON kein direkter Zusammenhang zwischen beta-blockierender Wirkung und Rechtsverschiebung der Dissoziationskurve zu bestehen, nachdem das d-Isomer des Propranolol, welches kaum betaadrenolytische Aktivität hat, ebenso eine Rechtsverschiebung der Dissoziationskurve bewirkt, wie das als Beta-Blocker aktive l-Isomer. Andere chemische Einflüsse (pH-Wert-Senkung) dürften also für die vermehrte periphere O_2 -Abgabe unter BetaBlockade bei körperlicher Belastung verantwortlich sein.

- c) Glykogenolyse- und insbes. Lipolysehemmung scheint bei akuter Beta-Blockade tatsächlich eine Verringerung der Dauerleistungsfähigkeit zu bewirken (31): Bei chronischer Verabreichung Beta-Rezeptoren-blockierender Substanzen findet FRANZ (7) jedoch eine kompensatorische Vermehrung von STH, TSH und ACTH, unter deren Wirkung es eher zu einer Zunahme der lipolytischen Aktivität zu kommen scheint.
- d) Der in der vorliegenden Arbeit nur geringfügigen und nicht signifikanten Minderung der "physikalischen Aufstiegsleistung" (Definition s. 2.3.) um knapp 7 % unter Beta-Blockade dürfte noch ein weiterer "Kompensationsmechanismus" zu Grunde liegen: Ein ökonomischerer Kräfteinsatz beim Gehen unter Beta-Blockade. Nur so ist zu erklären, daß die aus rein theoretischer "physikalischer Steigleistung" und "Analogleistung" (Def. s. 2.3.) sich ergebende Differenz, welche Aufschluß gibt über die beim Aufstieg nicht meßbare Leistung, unter Beta-Blockade geringer ist als im Leerversuch.

Die Frage, ob die Ausübung von Bergsport und die Einnahme von Betablockern miteinander vereinbar sind, bedarf einer differenzierten Beantwortung:

Gesunden Personen, die Bergsport betreiben, kann die Einnahme von Beta-Blockern wegen der Einschränkung der körperlichen Leistungsbreite nicht empfohlen werden, im Gegensatz zu anderen Sportlern wie Bobfahrern, Sportschützen, Fallschirmspringern, bei denen die psychische Belastung eine größere Rolle spielt als die physische, und daher die vegetativen Auswirkungen von psychischem Streß (Tachykardie, Tremor) eher störend wirken.

Bei Patienten, die aus medizinischen Gründen mit Beta-Blockern behandelt werden, insbesondere solchen mit arteriellem Hypertonus, Herzrhythmusstörung, Koronarer Herzkrankheit, dürfte der therapeutische Nutzen (Vermeidung von Blutdruckspitzen, gefährlichen oder subjektiv unangenehmen Rhythmusstörungen, myocardialen Durchblutungsstörungen) mehr Gewicht haben als die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit; eine gewisse pharmakologische Leistungsbegrenzung könnte sogar als wünschenswert betrachtet werden. Bei Koronarpatienten ohne Infarkt in der Vorgeschichte fand RAINWATER (37) bei körperlicher Belastung unter Beta-Blockade im Vergleich zum Leerversuch sogar eine bessere Myocarddurchblutung sowie eine größere linksventrikuläre Auswurffraktion.

Es sollte jedoch aus o. g. Gründen allen Personen, die mit einem Beta-Blocker behandelt werden und Bergsport betreiben wollen, empfohlen werden, keine Touren zu unternehmen, deren Dauer über 1 1/2 Stunden hinausgehen.

Infolge ausgeprägterer Wirkungen der sog. nicht-kardioselektiven Beta-Blocker auf wichtige energiebereitstellende Stoffwechselvorgänge bieten sich für Patienten, die Bergsport betreiben, Beta-1-Adrenolytika an.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Kardiozirkulatorische und metabolische Auswirkungen einer akuten Beta-1-Sympathikolyse mit Metoprolol werden in einer ersten Blindstudie bei 12 gesunden Versuchspersonen (6 weiblichen, 6 männlichen Geschlechts) während submaximaler ergometrischer Belastung untersucht; dieser folgt eine zweite Blindstudie bei 11 dieser 12 Personen während körperlicher Belastung in Form von Bergsteigen.

Beta-1-Sympathikolyse führt sowohl bei ergometrischer Belastung als auch beim Bergsteigen zu einer signifikanten Reduktion der Herzfrequenz um ca. 25 %.

Der arterielle Blutdruck wird in seinem systolischen Wert unter körperlicher Belastung (Ergometrie und Bergsteigen) signifikant gesenkt.

Serum-Glukose und Serum-Laktat werden durch Metoprolol weder bei ergometrischer Belastung noch beim Bergsteigen signifikant beeinflusst.

Beta-Adrenolytika bewirken unter Belastung eine erhebliche Veränderung hämodynamischer Größen: Die Senkung der Herzfrequenz geht bei gleichbleibendem Schlagvolumen mit einer entsprechenden Verminderung des Herzzeitvolumens einher, was in der vorliegenden Untersuchung durch die signifikante Verlängerung der Kreislaufzeit Lunge-Ohr unter ergometrischer Belastung dokumentiert wird.

Die vergleichsweise nur geringfügige, nicht-signifikante Einschränkung der körperlichen Leistung beim Bergsteigen muß mit einer Kompensation durch vermehrte periphere Sauerstoffutilisation erklärt werden; auch ein ökonomischerer Kräfteeinsatz beim Gehen kommt als Kompensationsmechanismus beim Bergsteigen in Betracht.

Beta-Blockade und Bergsport scheinen bei submaximaler Belastung bis zu einer Dauer von ca. 90 Minuten miteinander vereinbar und sinnvoll, wenn die Indikation zur Behandlung mit einem Beta-Adrenolytikum richtig gestellt wird. Bei längerdauernden Belastungen muß die Hemmung energiebereitstellender Stoffwechselvorgänge, insbes. der Lipolyse, durch Beta-Blocker als leistungslimitierender Faktor berücksichtigt werden.

6. ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Nr.	Initialen, Geschlecht		Alter J	Größe cm	Gewicht kg
1.	R., L.	m	21	182	71,0
2.	S., J.	m	27	180	67,0
3.	M., H.	w	26	172	59,0
4.	H., A.	m	28	179	81,0
5.	W., C.	w	26	165	59,0
6.	M., R.	m	17	192	84,0
7.	W., P.	m	38	183	77,5
8.	V., H.	m	43	176	76,0
9.	F., S.	w	23	150	47,0
10.	R., I.	w	18	177	75,0
11	L., T.	w	27	164	51,0
12	B., C.	w	24	161	54,0
	$\bar{x}$		26,5	173,4	66,8
	s		7,5	11,6	12,5

Tabelle I: Anthropometrische Daten der Versuchspersonen

Proband Nr.	individuelle Maximalbelastung	submaximale Belastung (% der Max.-Bel.)	Datum "Ergo I"	Datum "Ergo II"	Datum "Ergo III"
1	225 W	175 W (77,8 %)	13.08.82	15.08.82	18.08.82
2	200 W	150 W (75,0 %)	10.08.82	12.08.82	15.08.82
3	125 W	100 W (80,0 %)	11.08.82	13.08.82	16.08.82
4	250 W	200 W (80,0 %)	16.08.82	18.08.82	-----
5	125 W	100 W (80,0 %)	12.08.82	19.08.82	-----
6	250 W	200 W (80,0 %)	07.09.82	10.09.82	-----
7	250 W	200 W (80,0 %)	04.10.82	06.10.82	-----
8	275 W	225 W (81,8 %)	21.10.82	28.10.82	-----
9	150 W	120 W (80,0 %)	02.11.82	15.11.82	-----
10	150 W	120 W (80,0 %)	05.11.82	10.11.82	-----
11	125 W	100 W (80,0 %)	09.11.82	15.11.82	-----
12	175 W	140 W (80,0 %)	19.11.82	29.11.82	-----

Tabelle II: Daten der ergometrischen Untersuchungen. "Ergo I" und "Ergo III" als Placeboversuche;
Gabe von Metoprolol bei "Ergo II". Näheres s. Text.

Proband Nr.	Datum "Berg I" /	Medikament	Datum "Berg II" /	Medikament
1	21.08.82	P	04.09.82	M
2	21.08.82	P	-----	-----
3	20.08.82	M		
4	23.08.82	M	03.09.82	P
5	23.08.82	M	06.09.82	P
6	11.09.82	M	06.09.82	P
7	23.10.82	P	02.10.82	P
8	13.11.82	P	27.11.82	M
9	20.11.82	M	20.11.82	M
10	06.11.82	P	27.11.82	P
11	22.11.82	P	14.11.82	M
12	01.12.82	M	24.11.82	M
			04.12.82	P

Tabelle III: Daten der "Berg"-Tests und Reihenfolge der Verabreichung von Placebo (P) bzw. Metoprolol (M)

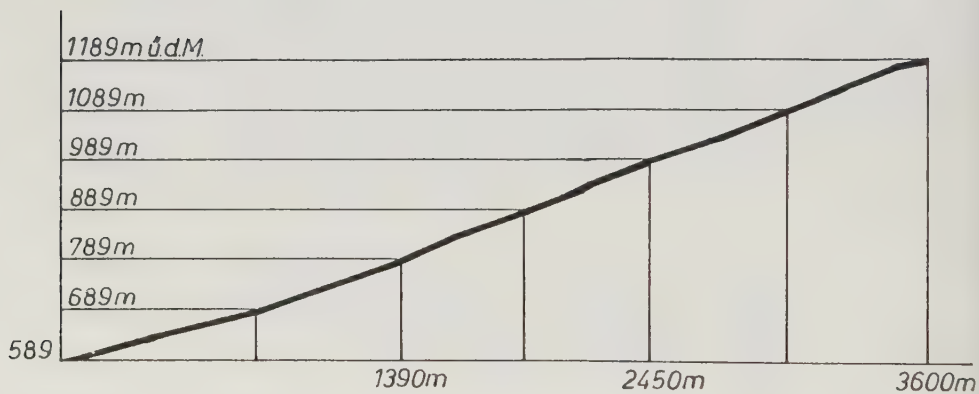


Abb. 1:
Wegprofil der Teststrecke Metzenleiten - Kneifel-
spitze bei Berchtesgaden

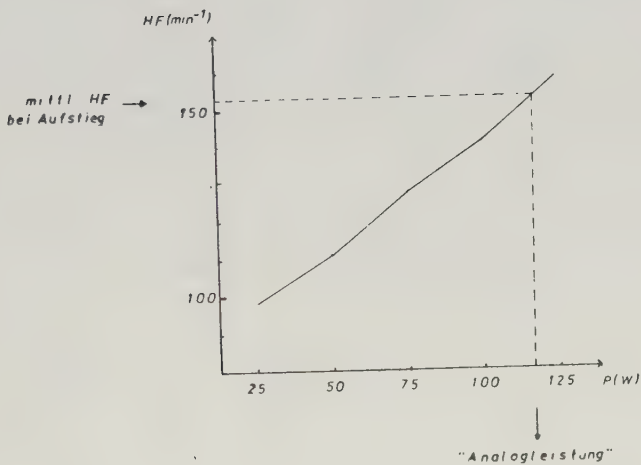


Abb. 2:
 Beispiel zur Herleitung des Begriffs "Analogleistung": Das Diagramm zeigt die bei VP 9 während Fahrradergometrie (Placeboversuch) gemessene Herzfrequenz, aufgetragen gegen die Leistungsstufen; über die bei der gleichen VP im entsprechenden "Berg"-Test (Placeboversuch) errechnete mittlere Herzfrequenz wird rückgeschlossen auf die "tatsächlich" dabei erbrachte Leistung = "Analogleistung".

Versuchs- person Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Temp. (°C)	19	19	22	20	20	21	20	10	8	7	7	7
Barometer- druck (mmHg)	695	695	690	696	696	700	690	690	698	694	697	695

"Berg I"

Temp. (°C)	21	-	21	21	21	15	8	8	8	8	8	3
Barometer- druck (mmHg)	699	-	699	692	692	595	684	692	696	688	691	701

"Berg II"

Tabelle IV: Klimatische Verhältnisse bei "Berg"-Tests

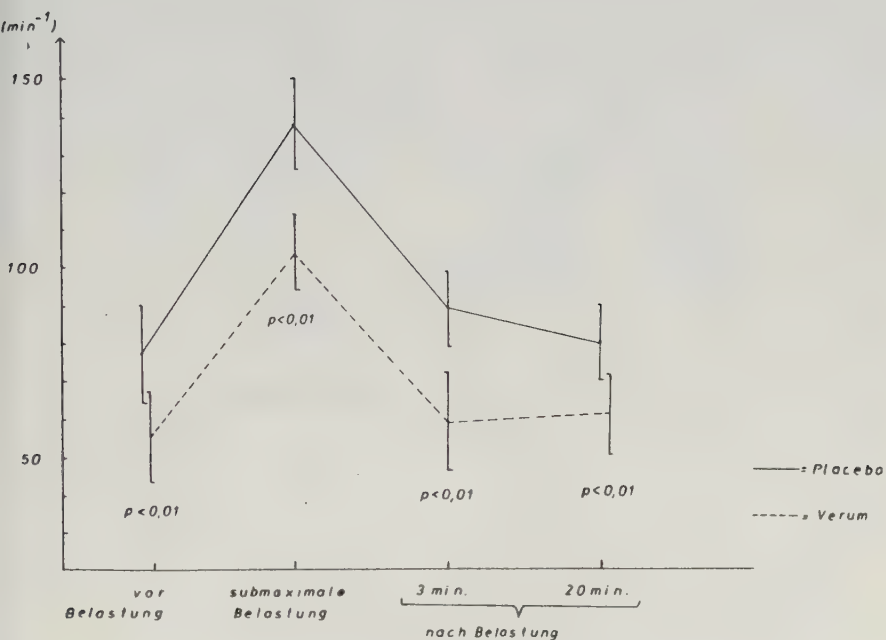


Abb. 3:
Herzfrequenzen vor, während und nach submaximaler
ergometrischer Belastung. Vergleich zwischen Place-
bo- und Verumversuch.

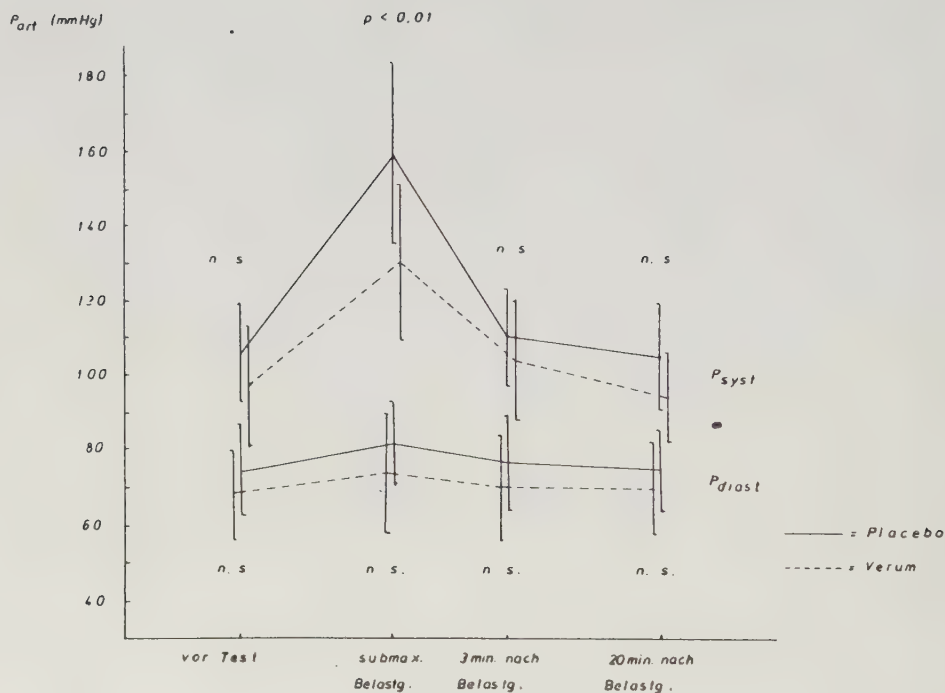


Abb. 4:
Systolischer ($P_{syst.}$) und diastolischer ($P_{diast.}$)
arterieller Blutdruck vor, während und nach subma-
ximaler ergometrischer Belastung. Vergleich zwischen
Placebo- und Verumversuch. (n.s. = nicht signifi-
kant)

	Placebo	Verum
sitzend, vor Belastung	130/95	140/95
sitzend, während Belastung		
3 min. 125 Watt	160/100	140/100
3 min. 150 "	165/95	140/95
3 min. 175 "	180/100	150/100
3 min. 200 "	180/105	155/95
3 min. 225 "	180/100	160/100
sofort nach Belastung	155/95	145/100
3 min. n. "	125/95	140/100
5 min. n. "	120/95	140/100
15 min. n. "	120/100	120/90
20 min. n. "	125/95	120/90

Tabelle V: Arterieller Blutdruck (mmHg) des einzigen an der Untersuchung teilnehmenden Grenzwerthypertoni-
kers (Proband Nr.8) vor, während und nach sub-
maximaler ergometrischer Belastung.

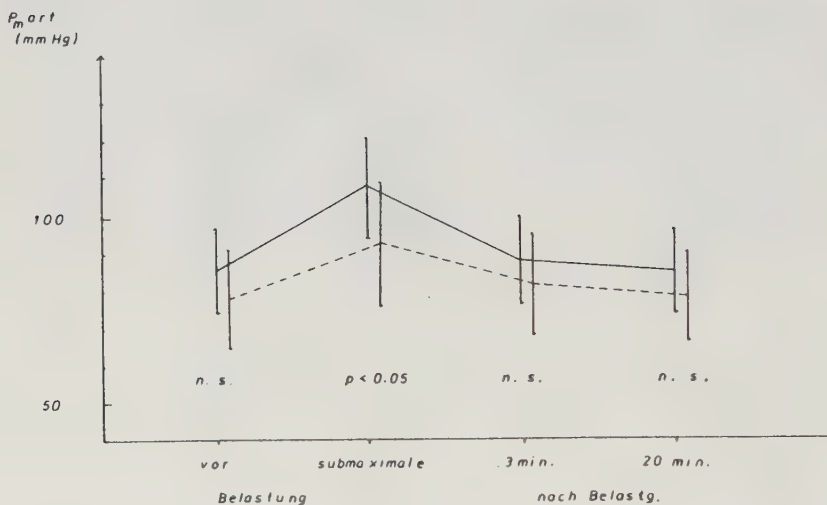


Abb. 5:
Arterieller Mitteldruck (Berechnung s. Text) vor,
während und nach submaximaler ergometrischer Be-
lastung. Vergleich zwischen Placebo- und Verumver-
such (n. s. = nicht signifikant).

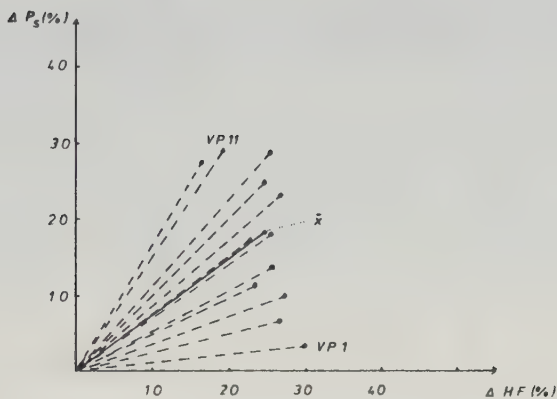


Abb. 6:
Zuordnung der prozentualen Senkung von Herzfrequenz und systolischem arteriellem Blutdruck durch Metoprolol während submaximaler ergometrischer Belastung. Die durchgezogene Linie gibt den Mittelwert an, die gestrichelten Linien die Einzelwerte.

LOZ (sec)

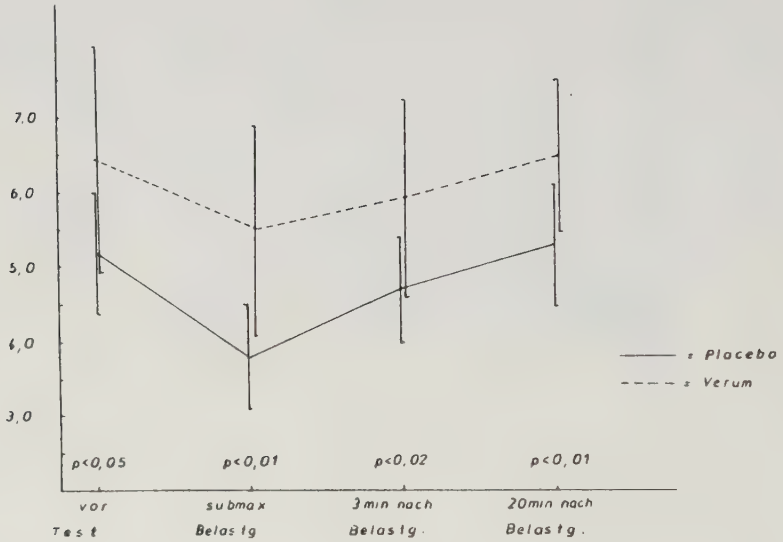
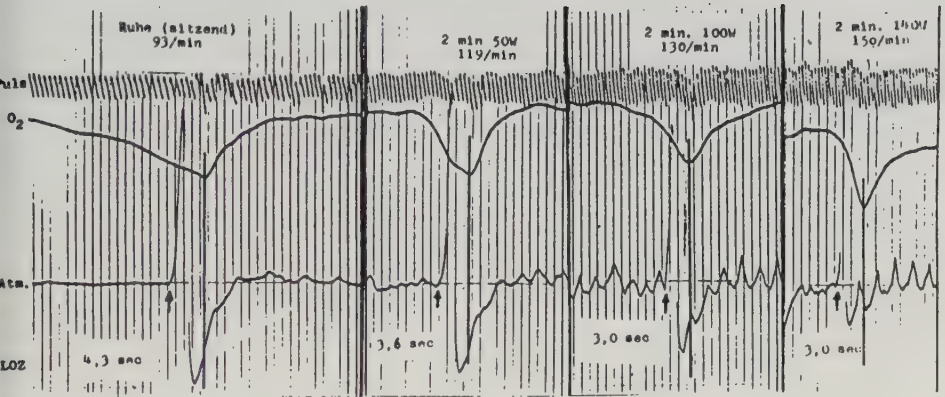


Abb.7:
 Lungen-Ohr-Zeiten (LOZ) vor, während und nach
 submaximaler ergometrischer Belastung. Vergleich
 zwischen Placebo- und Verumversuch.

C.B. , "Ergo I" (Placebo)



C.B. , "Ergo II" (Verum)

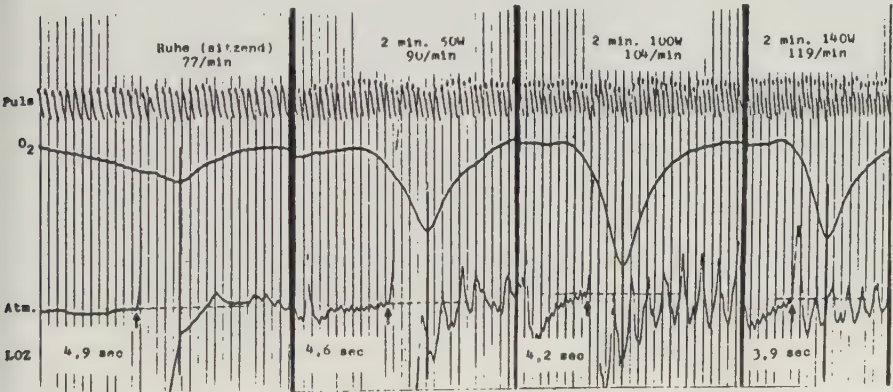


Abb. 8:
Apnoe-Kurven zur Bestimmung der Lungen-Ohr-Zeit (LOZ, Methode s. Text) von Versuchsperson 12 (C.B.) vor und während submaximaler ergometrischer Belastung. Simultane Registrierung von Ohrpuls (Puls), Atmung (Atm.) und O₂-Sättigung in den Ohrkapillaren (O₂). Die kleinen Pfeile geben den Moment der Inspiration nach Apnoe an; durch die Minima der O₂-Sättigungskurve (= Moment des Wiederanstiegs der Sauerstoffsättigung in den Ohrkapillaren) ist jeweils eine senkrechte Linie gelegt. Vergleich zwischen Placebo- und Verumversuch.

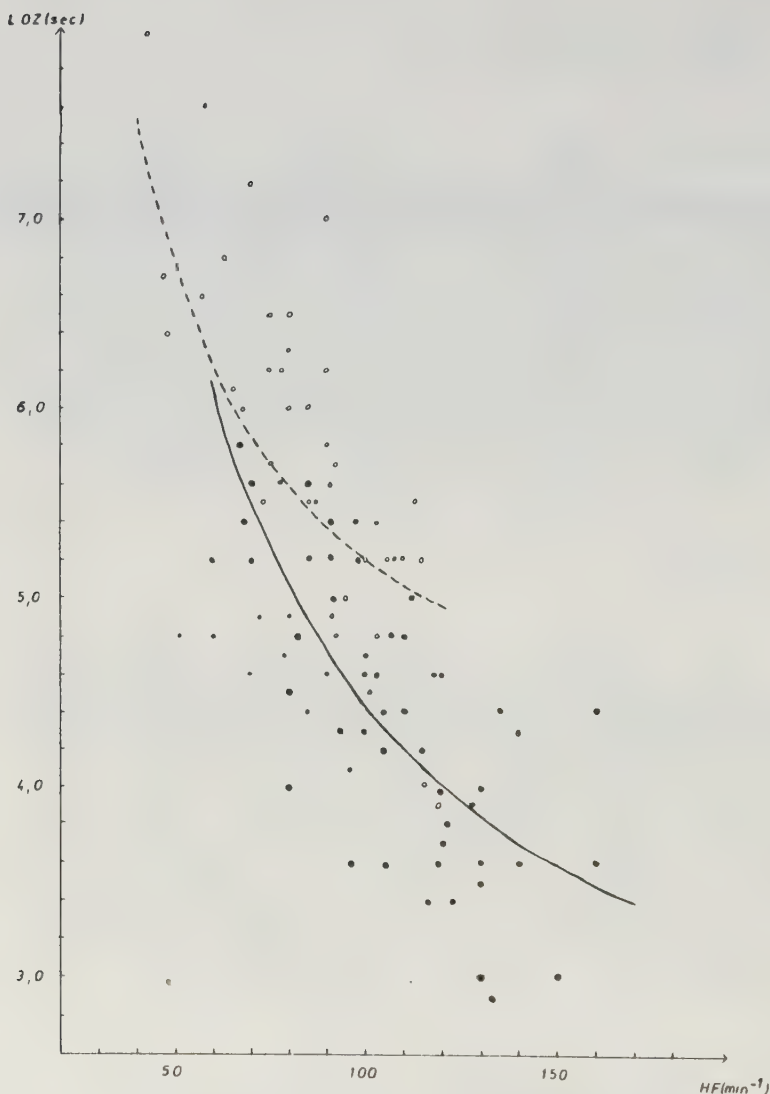


Abb. 9:
 Abhängigkeit der Lungen-Ohr-Zeit (LOZ) von der Herz-
 frequenz (HF) vor und während submaximaler ergometri-
 scher Belastung. Die durchgezogene Linie ist die Mit-
 telwertkurve aus den in den Placeboversuchen erhal-
 tenen Einzelwerten (Punkte), die gestrichelte Linie
 entspricht der Mittelwertkurve aus den Einzelwerten
 (kleine Kreise) der Verumversuche.

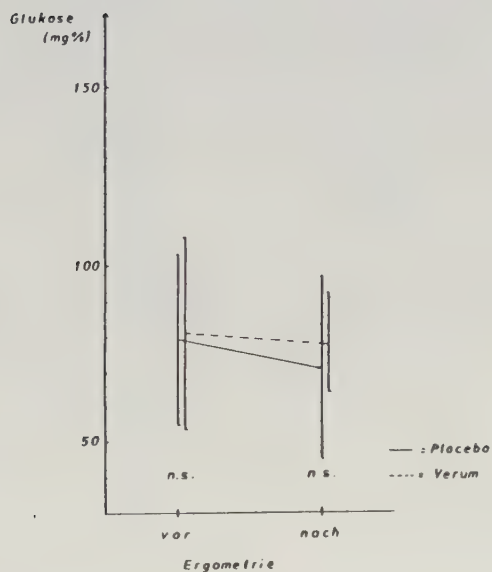


Abb. 10:
Serum-Glukose vor und nach submaximaler ergometri-
scher Belastung. Mittelwerte, Standardabweichungen
aus Placebo- und Verumversuch (n.s. = nicht signifi-
kant).

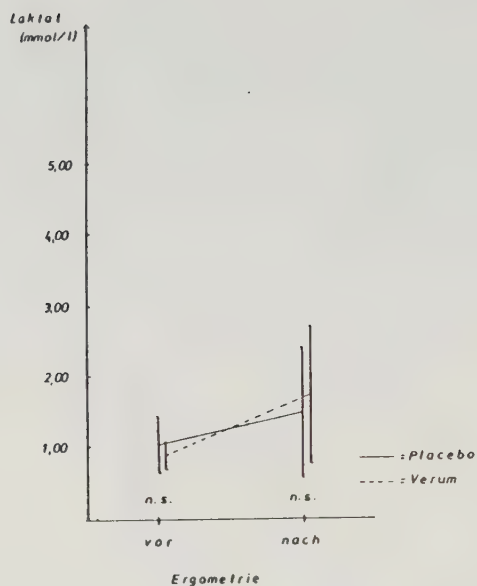


Abb. 11:
Serum-Laktat vor und nach submaximaler ergometrischer Belastung. Mittelwerte und Standardabweichungen aus Placebo- und Verumversuch (n.s. = nicht signifikant).

	Placebo		Verum	
	vor Belastung	nach Belastung	vor Belastung	nach Belastung
Laktat (mmol/l)	0,76	3,99	0,76	4,39

Tabelle VI: Serum-Laktat von Proband Nr. 7 vor und nach submaximaler ergometrischer Belastung

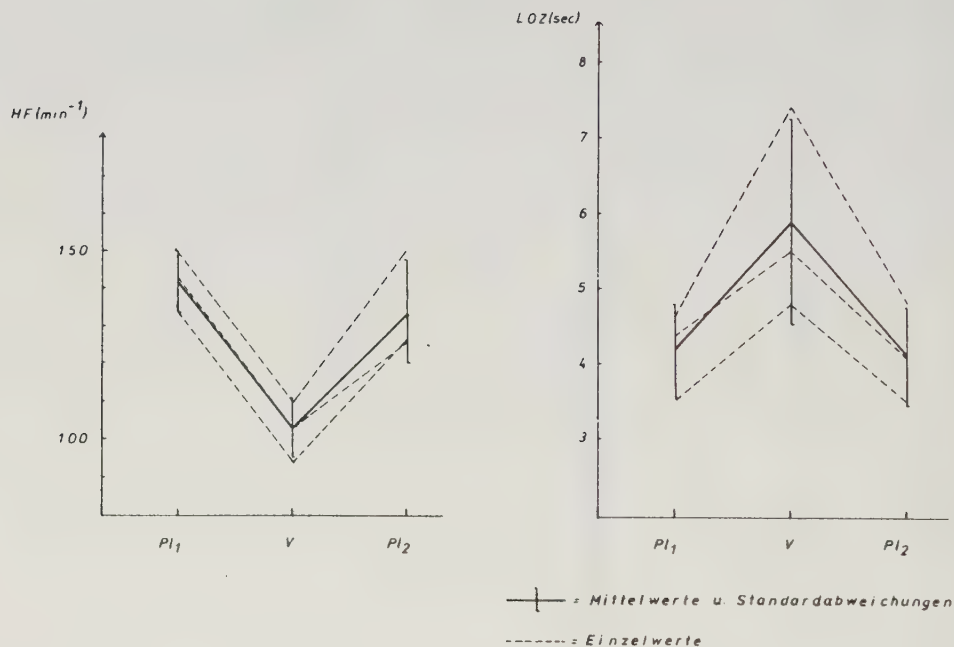


Abb. 12a u. b
 Dreimalige ergometrische Belastung in der Reihenfolge
 Placebo (Pl₁) - Verum (V) - Placebo (Pl₂) bei 3
 Versuchspersonen. Einzel- u. Mittelwerte der Herzfre-
 quenzen (HF) und Lungen-Ohr-Zeiten (LOZ) während sub-
 maximaler ergometrischer Belastung.

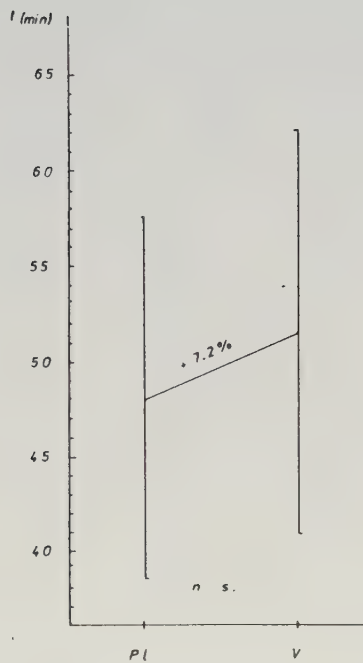


Abb. 13:
Aufstiegszeiten (t) des Placebo-(Pl) und Verumver-
suchs (V). Mittelwerte, Standardabweichungen. (n. s.
= nicht signifikant).

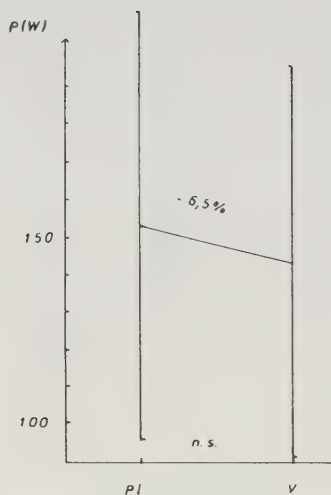


Abb. 14:
 "Physikalische Aufstiegsleistung" (P) der Placebo-
 (Pl) und Verumversuche (V). Mittelwerte, Standard-
 abweichung (n. s. = nicht signifikant).

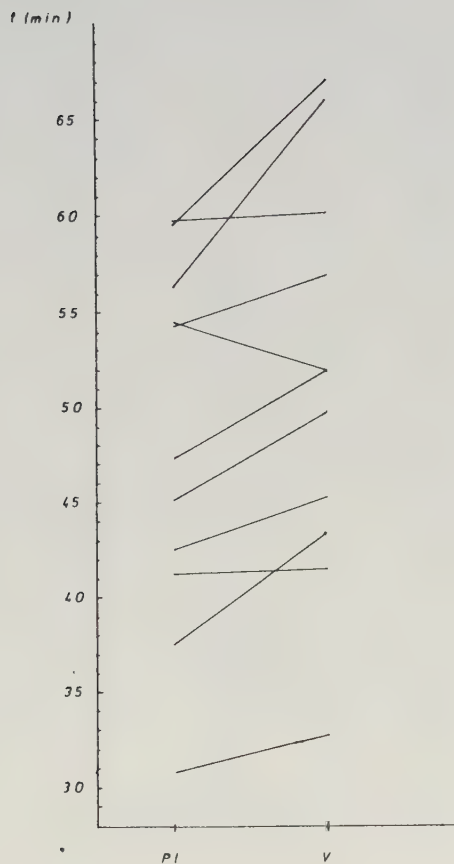


Abb. 15:
Einzelwerte der Aufstiegszeiten (t) der Placebo-(P1)
und Verumversuche (V).

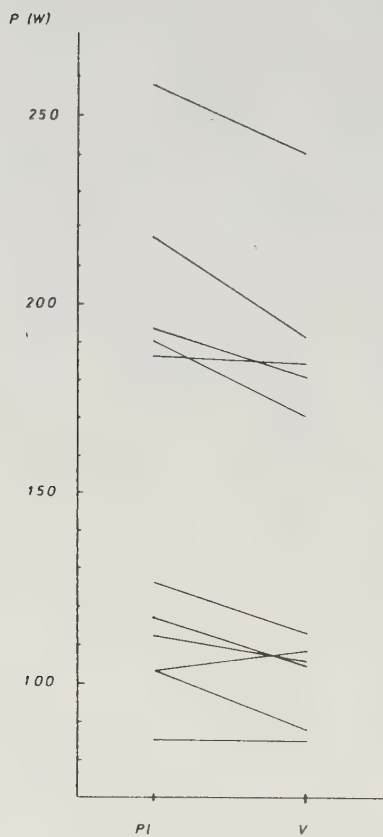


Abb. 16:
 "Aufstiegsleistungen" (P) der Placebo- (Pl) und
 Verumversuche (V). Einzelwerte.

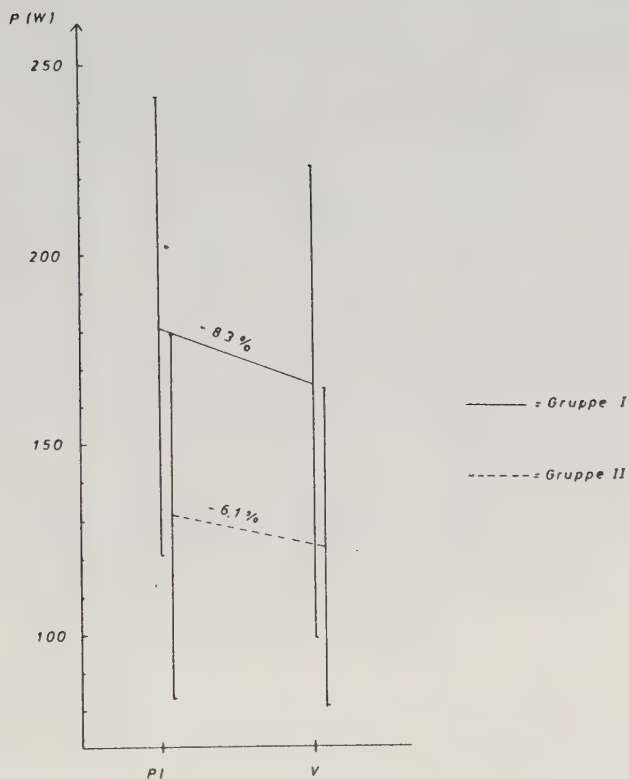


Abb. 17:
 "Aufstiegsleistungen" (P) der Placebo- (P1) und Verumversuche (V). Aufteilung der Probanden in zwei Gruppen. Mittelwerte, Standardabweichungen. Näheres zur Aufteilung s. Text (3.2.1).

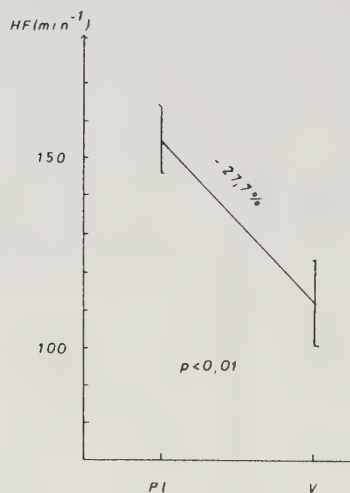


Abb.18:
Mittlere Herzfrequenzen (HF) während des Aufstiegs.
Placebo (P1) und Verumversuche (V).

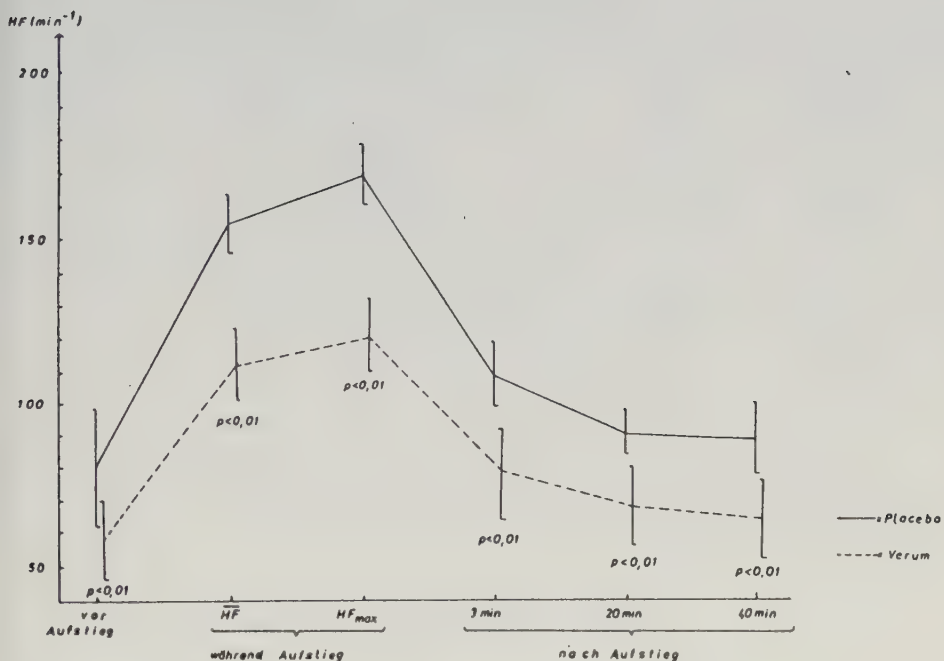


Abb.19:
Herzfrequenzen (HF) vor, während und nach Aufstieg.
Vergleich zwischen Placebo- und Verumversuchen.

HF = mittlere Herzfrequenz während des Gesamtaufstiegs.
HF_{max} = maximale, während des Aufstiegs registrierte Herzfrequenz.

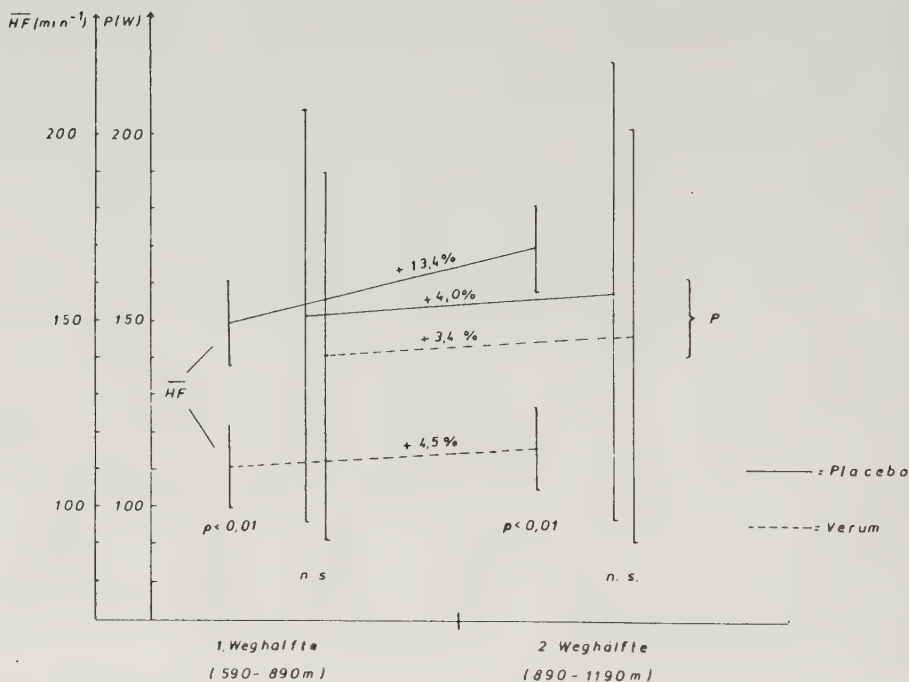


Abb. 20:
Mittlere Herzfrequenzen ($\overline{HF}$) und Aufstiegsleistungen (P) während erster und zweiter Weghälfte.
(n.s. = nicht signifikant).

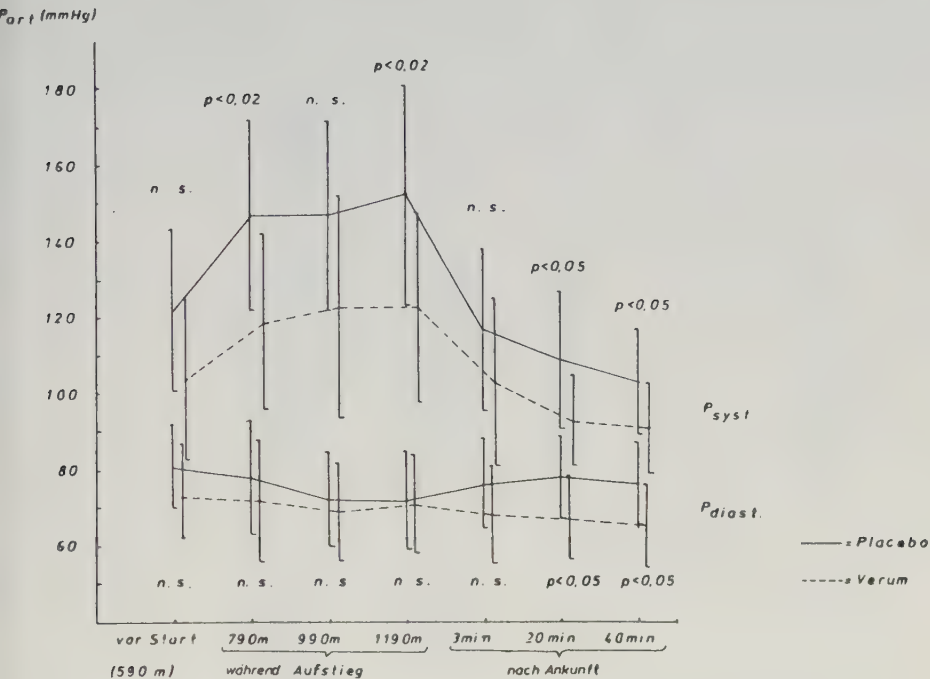


Abb. 21:
 Systolischer ($P_{syst.}$) und diastolischer ($P_{diast.}$) arterieller Blutdruck vor, während und nach Aufstieg. Mittelwerte und Standardabweichungen aus Placebo- und Verumversuchen (n.s. = nicht signifikant).

	Placebo	Verum
vor Start, stehend (590 m)	150/105	135/95
690 m, gehend	185/110	160/100
790 m, "	200/115	155/100
890 m, "	195/105	180/90
990 m, "	195/100	190/100
1090 m, "	190/95	180/90
1190 m, "	200/95	185/100
sofort n. Belastung, sitzend	195/95	185/100
3 min. " "	150/100	150/95
5 min. " "	130/95	125/90
15 min. " "	115/90	125/95
20 min. " "	120/90	100/85
40 min. " "	115/95	115/90

Tabelle VII: Arterieller Blutdruck (mmHg) des einzigen an der Untersuchung teilnehmenden Grenzwertypertonikers (Proband Nr.8) vor, während und nach Aufstieg.

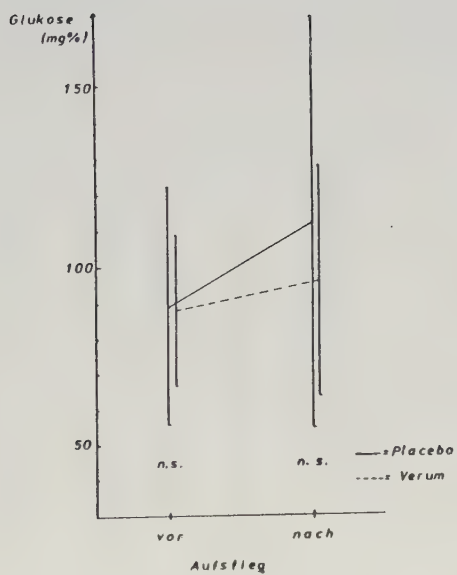


Abb. 22:
Serum-Glukose vor und nach Aufstieg. (n.s. nicht
signifikant).

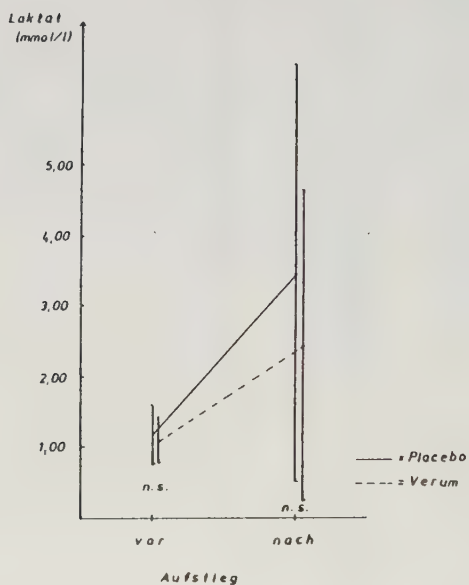


Abb. 23:
Serum-Laktat vor und nach Aufstieg (n.s. = nicht
signifikant).

	Placebo		Verum	
	vor Belastung	nach Belastung	vor Belastung	nach Belastung
Proband Nr. 7	1,65 mmol/l	6,85 mmol/l	0,73 mmol/l	3,05 mmol/l
Proband Nr. 8	1,33 mmol/l	9,71 mmol/l	1,22 mmol/l	7,96 mmol/l

Tabelle VIII: Serum-Laktat bei den Probanden Nr. 7 und Nr. 8 vor und nach "Berg"-Tests.

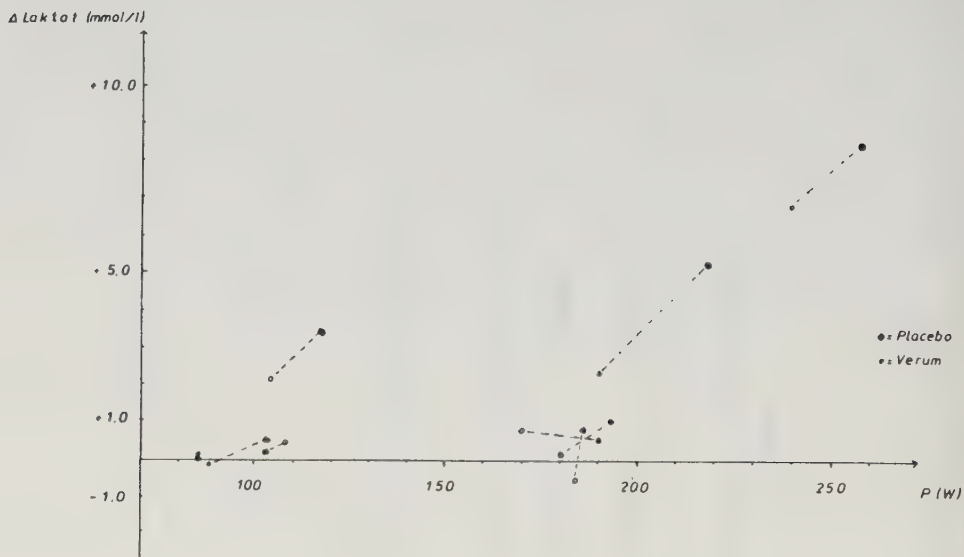


Abb. 24:
Laktatanstieg bei Aufstieg (Δ Laktat) als Funktion der Aufstiegsleistung (P). Einzelwerte aus Placebo- und Verumversuchen von 9 Versuchspersonen. Die jeweils zu einer Versuchsperson gehörigen Punkte aus Placebo- und Verumversuch sind durch gestrichelte Linien miteinander verbunden.

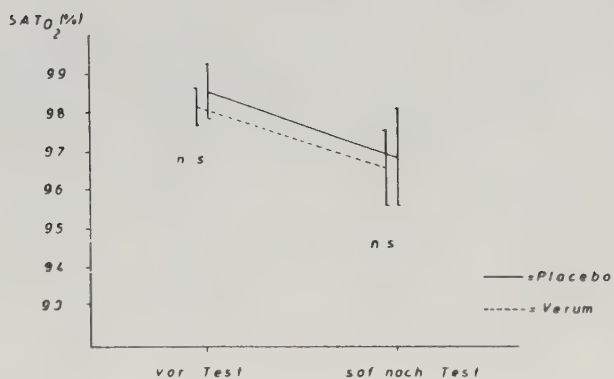


Abb. 25:
Arterielle Sauerstoffsättigung (SAT O₂) vor und
nach Aufstieg (n.s. = nicht signifikant).

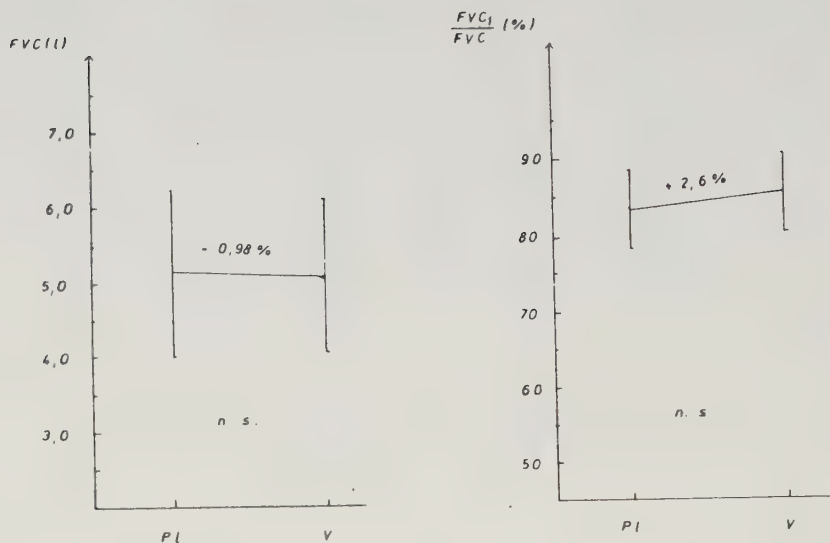


Abb. 26:
 Vitalkapazität (FVC) und Ein-Sekunden-Kapazität
 (FVC_1/FVC) vor Beginn des Aufstiegs. Placebo- (Pl)
 und Verumversuche (V) (n.s. = nicht signifikant).

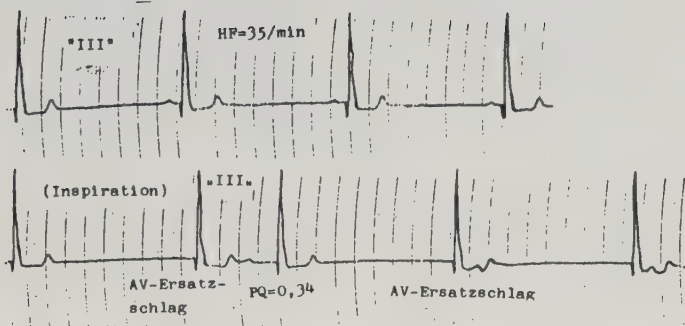


Abb. 27:
 AV-Block I bzw. Sinusarrest mit AV-Ersatzschlägen
 (z.T. retrograde Vorhoferregung) bei Versuchsperson
 Nr. 6 im Verumversuch (vor Beginn des Aufstiegs).
 Papiervorschubgeschwindigkeit = 25 mm/sec.

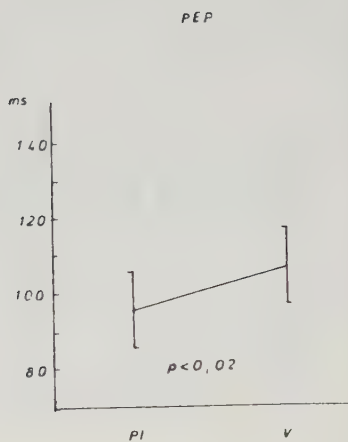
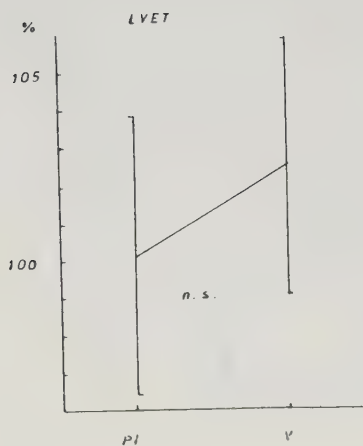


Abb. 28a u. b.
 Linksventrikuläre Austreibungszeit (LVET) und Anspannungszeit (PEP) vor Belastung. Vergleich zwischen Placebo- (Pl) und Verumversuchen (V). (n. s. = nicht signifikant).

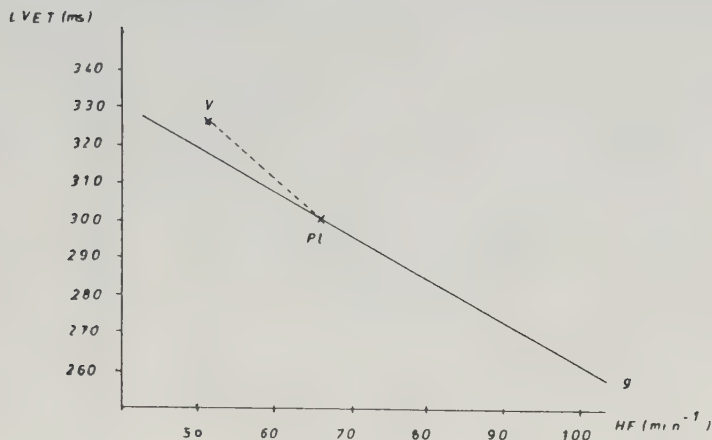


Abb. 29:

Mittelwerte der linksventrikulären Austreibungszeit (LVET), aufgetragen gegen die dazugehörigen Mittelwerte der Herzfrequenz (HF), getrennt nach Placebo- (P1) und Verumversuch (V). g = von KESTELOOT (22) angegebene Gerade über die Abhängigkeit der LVET von der Herzfrequenz.

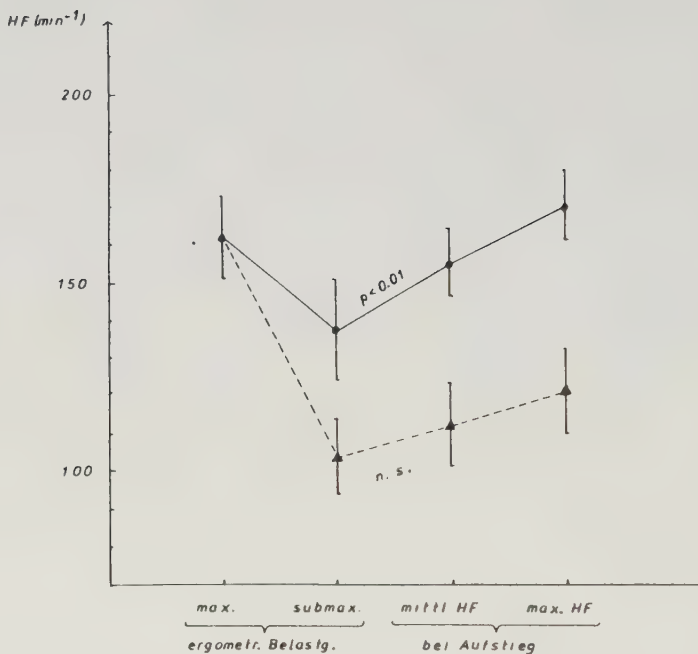


Abb. 30:
 Herzfrequenzen (HF) bei Placebo- (durchgezogene Linie) und Verumversuchen (gestrichelte Linie) bei ergometrischer Belastung und Aufstieg (n. s. = nicht signifikant).

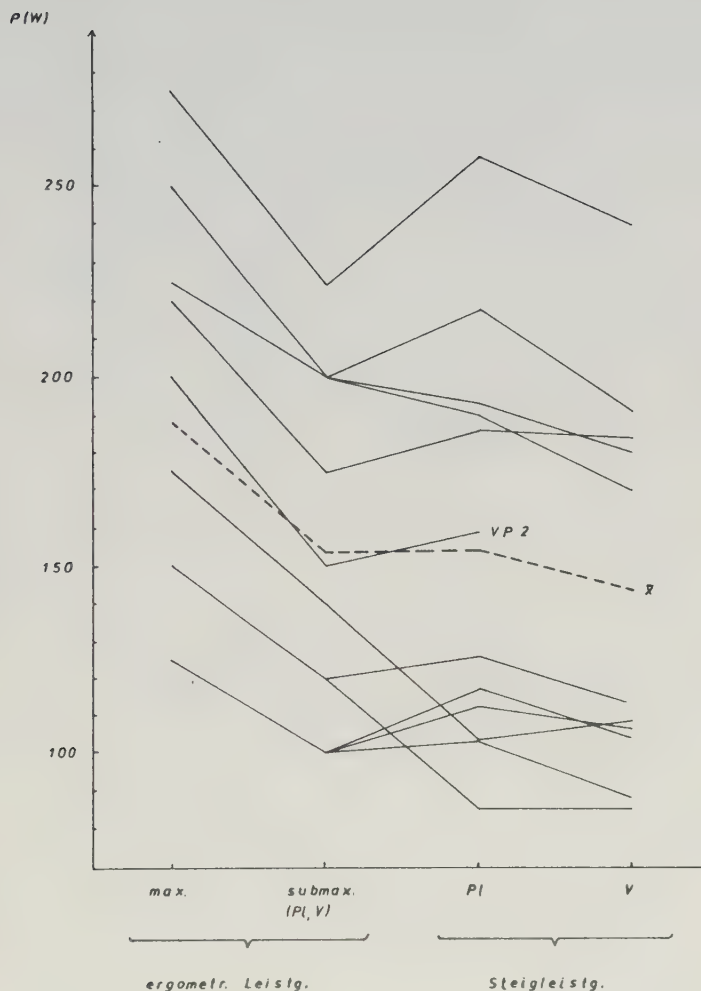


Abb. 31:
Bei Ergometrie und Aufstieg erbrachte Leistungen (P). Einzelwerte (durchgezogene Linien) und Mittelwert (unterbrochene Linie) aus Placebo- (Pl) und Verumversuchen (V). VP2 = Versuchsperson 2, die von der Untersuchung aus medizinischen Gründen vorzeitig ausgeschlossen wurde.

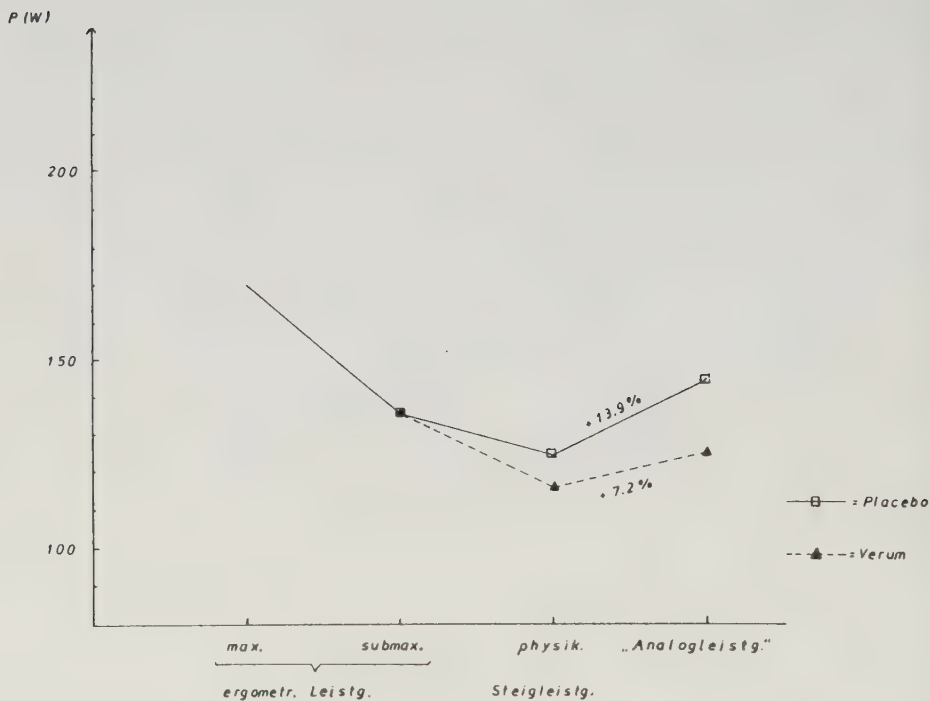


Abb. 32:
 Bei Ergometrie und Aufstieg erbrachte Leistungen
 (P) einschließlich der "Analogleistung" (Erklärung
 s. Text). Mittelwerte aus Placebo- und Verumversu-
 chen.

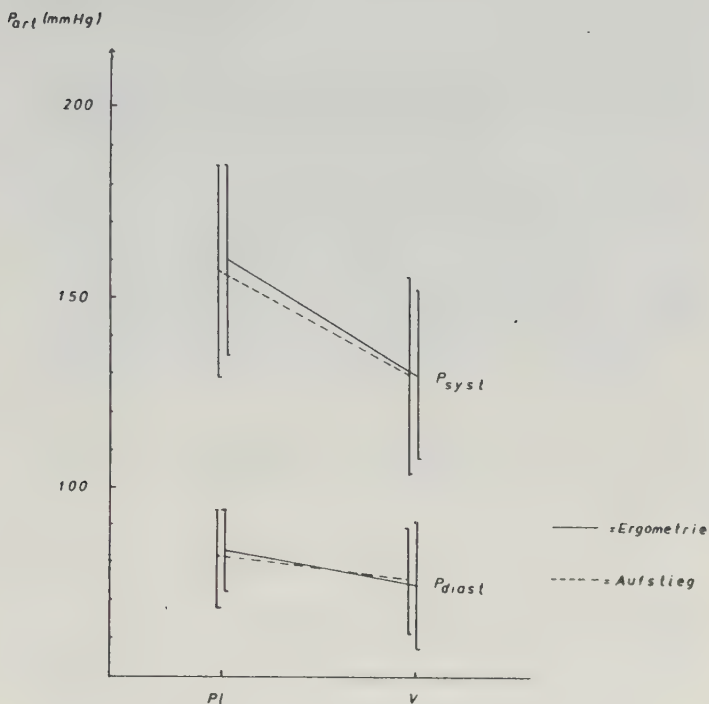


Abb. 33:
Vergleich der systolischen ($P_{syst.}$) und diastolischen ($P_{diast.}$) Blutdruckwerte des Placebo- (Pl) und Verumversuchs (V) von Ergometrie und Aufstiege. Herangezogen wurde der jeweils bei jeder Versuchsperson maximale bei Ergometrie und Aufstiege gemessene systolische und diastolische Blutdruck.

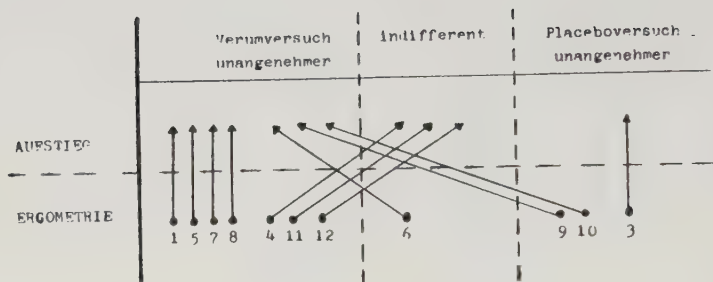


Abb. 34:

Antworten von 11 der 12 Versuchspersonen zur Befragung über subjektiv empfundene Unterschiede zwischen den Placebo- und Verumversuchen (Ergometrie und Aufstieg). Die Zahlen geben die Nummern der Versuchspersonen an. Versuchsperson Nr. 2 fehlt, da sie vorzeitig von der Untersuchung ausgeschlossen wurde.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. AIGNER, A., N. Muß, F. Krempler, H. Fenninger, F. Sandhofer: Einfluß einer akuten β_1 - und β_1/β_2 -Rezeptorenblockade auf den Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel unter Belastungsbedingungen. Dtsch. med. Wschr. 8 293 - 298 (1983).
2. CRAWFORD, M. H., J. Lindenfeld, R.A. O'Rourke: Effects of Oral Propranolol on Left Ventricular Size and Performance During Exercise and Acute Pressure Loading. Circulation 61, 549 - 554 (1980).
3. DELIUS, W., A. Wirtzfeld, P. Dominiak, H. Sebening, H. Blömer, H. Grobecker: Wirkungen einer akuten Blockade adrenerger β -Rezeptoren auf NoradrenalinKonzentration und Haemodynamik bei Patienten nach Myocardinfarkt. Z. Kardiol 68, 441 - 448 (1979).
4. EPSTEIN, S.E. B.F. Robinson, R.L. Kahler, E. Braunwald: Effects of Beta-Adrenergic Blockade on the Cardiac Response to Maximal and Submaximal Exercise in Man. Journal of Clinical Investigation 44, 1745 - 1753 (1965).
5. FRANZ, I. W.: Ergometrie bei Hochdruckkranken. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982.
6. FRANZ, I. W., F.W. Lohmann, G. Koch, L. Röcker: Der Einfluß sogenannter kardioselektiver und nichtkardioselektiver β -Rezeptorenblocker auf den Stoffwechsel während ergometrischer Leistung bei Hypertoniepatienten. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 84 813 - 816 (1978).
7. FRANZ, I.W. F.W. Lohmann: Der Einfluß einer chronischen sog. kardioselektiven und nichtkardioselektiven β -Rezeptoren Blockade auf den Blutdruck, die O_2 -Aufnahme und den Kohlehydratstoffwechsel. Z. Kardiol. 68, 503 - 509 (1979).
8. GAUER, O.H., K. Kramer, R. Jung: Physiologie des Menschen. Bd.3, S.215, München-Berlin-Wien 1972.
9. GEBHARDT, W. H. Reindell, K. König, Chr. Büchner: Herz- und Kreislaufdynamik nach medikamentöser Beta-Rezeptoren-Blockade. Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.Forsch. 31, 99-106 (1965).
10. GROSS, F.: Klinische Pharmakologie der β -Adrenozeptoren-Blocker. Internist 19, 504 - 509 (1978).
11. GROSS, F.: Verschreibung von Arzneimitteln in der Bundesrepublik. Münch. med. Wschr. 125, 666 - 670 (1983).

12. GUTMANN, J., A.W. Wahlefeld: in H.U. Berkmeier, Methoden der enzymatischen Analyse, Band 2, S.1510, Weinheim, 1974.
13. HANSSEN, L., in: Geisler, L. e.c.: Expertengespräch B-Rezeptoren-Blocker, S. 53 - 54, Frankfurt, 1980.
14. von HERWAARDEN, C.L.A., J.F.M. Fennis, R.A. Binkhorst, A. van 't Laar: Haemodynamic Effects of Adrenaline During Treatment of Hypertensive Patients with Propranolol and Metoprolol. *Europ. J. clin. Pharmacol.* 12, 397-402 (1977).
15. HEGGLIN, R., W. Rutishauser: Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1962.
16. HOLLDAK, K., D. Wolf: Atlas und kurzgefaßtes Lehrbuch der Phonokardiographie. Stuttgart, 1966.
17. HORWITZ, L.D., J.M. Atkins, S.J. Leshin: Effect of Beta-adrenergic Blockade on Left Ventricular Function in Exercise. *Am J. Physiol.* 227, 830 - 842 (1974).
18. HÜLLEMANN, K.: Hypertonie und akute Beta-Sympathikolyse bei psychischem Streß am Beispiel Fernsehen. *Fortschr. Inn. Med.*, 81 - 87 (1982).
19. ISBARY, J., H. Greding, W. Nechwatal, E. König: Hämodynamische Veränderungen bei Hypertonikern nach β -Sympathikolyse mit Propranolol und Metoprolol. *Z. Kardiologie* 67, 857 - 862 (1978).
20. KALTENBACH, M., H.-J. Becker, G. Kober, A. von der Emden: Veränderungen der Hämodynamik des linken Ventrikels und der Herzgröße unter verschiedenen β -Rezeptorenblockern. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 76, 232 - 235 (1970).
21. KAUFMANN, G.: Über Kreislaufzeiten und Blutverteilung bei Arbeit. *Cardiologia* 30, 102 - 114 (1957).
22. KESTELOOT, H., in: Krayenbühl, H. P., W. Kübler: Kardiologie in Klinik und Praxis, Bd.1, S. 1613, Stuttgart, 1981.
23. KEUL, J., G. Huber, W. Kindermann, P. Burmeister, K.G. Petersen: Die Wirkungen eines neuartigen β -Rezeptorenblockers (Bunitrolol) auf Kreislauf und Stoffwechsel unter extremen Streßbedingungen. *Med. Welt* 27, 437 - 443 (1976).
24. KEUL, J., G. Huber, M. Lehmann, A. Berg, P. Schmid, E.F. Jacob: Fahrverhalten sowie kardiozirkulatorische und metabolische Veränderungen unter Betablockade mit Carazolol und Metoprolol. *Herz/Kreisl.* 15, 102 - 110 (1983).

25. KEUL, J., W. Kindermann, G. Simon: Die aerobe und anaerobe Kapazität als Grundlage für die Leistungsdiagnostik. *Leistungssport* 8, 22 - 32 (1978).
26. KINDERMANN, W., W.M. Schmitt, G. Biro, A. Schnabel: Metabolismus und hormonelles Verhalten bei Körperarbeit unter akuter Beta₁-Sympathikolyse. *Z. Kardiologie* 70, 406 - 412 (1981).
27. LAUDAHN, G.: Fermentaktivitäten und Konzentration von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten. *Klin. Wschr.* 37, 850 - 858 (1959).
28. LE WINTER, M.M., M.L. Crawford, J.S. Karliner, R.A. O'Rourke: Effects of Oral Propranolol in Normal Subjects. *Clin. Pharmacol. Therap.* 17, 709 - 712 (1975).
29. LOHMANN, F.W.: Beta-Rezeptoren-Blocker; metabolische Wirkungen und Konsequenzen für die Therapie. *Münchn. med. Wschr.* 47, 1795 - 1798 (1981).
30. LOHMANN, F.W.: Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Beta-Rezeptoren-Blocker. *Klin. Wschr.* 59, 49 - 57 (1981).
31. LUNDBORG, P., H. Aström, C. Bengtsson, E. Fellenius, H. v. Schenck, L. Svensson, U. Smith: Effect of β -adrenoreceptor Blockade on Exercise Performance and Metabolism. *Clin. Science* 61, 299 - 305 (1981).
32. LYDTIN, H., G. Lohmöller: Betarezeptorenblocker. *Aesopus*, Lugano, München, 1977.
33. MELLEROWICZ, H.: *Dtsch. Zeitschr. Sportmedizin* 33, 52 (1982).
34. NIEDERBERGER, M.: Prinzipien der Ergometrie. Teil 1. *Herz* 7, 1 - 19 (1982).
35. PENDLETON, R.G., D.J. Newman, S.S. Sherman, E.G. Brann, W.E. Maya: Effect of Propranolol upon the Hemoglobin-oxygen Dissociation Curve. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 180, 647 - 656 (1972).
36. PORT, S., F.R. Cobb, R.H. Jones: Effects of Propranolol on Left Ventricular Function in Normal Men. *Circulation* 61, 358 - 366 (1980).
37. RAINWATER, J., P. Steele, D. Kirch, M. Le Free, D. Jensen, R. Vogel: Effect of Propranolol on Myocardial Perfusion Images and Exercise Ejection Fraction in Men with Coronary Artery Disease. *Circulation* 65, 77 - 81 (1982).
38. ROSKAMM, H., J. Skinner, A. Lesch, K. Wink, K. Schnellbacher, V. Schwendel, H. Reindell: Die Kontraktilitätsreserve des gesunden linken Ventrikels bei körperlicher Belastung nach β -Rezeptorenblockade. *Z. Kreislaufforschg.* 61, 802 - 811 (1972).

39. RUTISHAUSER, W., G. Nosedá, P. Wirz, M. Gander: Left Ventricular Performance at Rest, during Exercise and Electrical Pacing in Conscious Man before and after Beta-Blockade. *Z. Kreislaufforschg.*, 1037 - 1050 (1970).
40. SACK, P. H. Nowy, F. Karadensky: Über ein neues Ableitungssystem für Ekg-Telemetrie und Ergometrie. *Z. Kardiol. Suppl.* 3, 182 (1976).
41. SCHMIDT, F.H. in E.F. Pfeiffer, *Handbuch der Diabetes mellitus*, Band 2, S. 938, J.F. Lehmanns-Verlag, München, 1971.
42. SCHNELLBACHER, K., H. Roskamm, H. Reindell: Der Einfluß einer Beta-Rezeptoren-Blockade auf Leistungsfähigkeit, Haemodynamik und Herzgröße bei Normalpersonen. *Herz/Kreisl.* 6, 432 - 437 (1974).
43. SIMON, G., H-H. Dickhut, J. Keul: Auswirkungen der Beta-Rezeptorenblockade auf invasiv und echokardiographisch ermittelte hämodynamische Größen. *Z. Kardiol.* 69, 75 - 80 (1980).
44. SIMON, G., H-H. Dickhut, U. Lindscheidt, W. Kindermann, J. Keul: Hämodynamische und metabolische Auswirkungen der Betarezeptorenblockade durch Metipranolol. *Herz/Kreisl.* 11, 134 - 140 (1979).
45. WILLIAM-OLSSON, T., E. Fellenius, P. Björntorp, U. Smith: Differences in Metabolic Responses to β -Adrenergic Stimulation after Propranolol or Metoprolol Administration. *Acta Med. Scand.* 205, 201 - 206 (1979).

An dieser Stelle sei Herrn Prof. Dr. med. J. Meier für sein hohes zeitliches Engagement und seine Geduld bei der Betreuung der Dissertationsarbeit gedankt.

Dank gilt auch sämtlichen Mitarbeitern des Mittendorff-Instituts für medizinisch überwachten Bergsport für die tatkräftige Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

Ich bedanke mich auch bei Frau M. Nähring für die Verfassung des maschinengeschriebenen Textes.



TABELLARISCHER LEBENS LAUF

Name: Christian S a c k
Geburtsdatum: 13.02.1956
Geburtsort: München

Vater: Dr.med. Peter Sack
Internist
Mutter: Renate Sack, geb. Aurin

Schulen

1962 - 1966 Grundschule München-Solln
1966 - 1975 Realgymnasium Icking
Abitur: Mai 1975

Studium

1975 - 1982 Studium der Humanmedizin
an der Ludwigs-Maximilians-
Universität München
Ablegung des 3. Teils der
ärztlichen Prüfung April/Mai
1982.

Studienpraktika:

1975 zweimonatiges Pflegepraktikum
Krankenhaus "Martha-Maria"
München

1978 einmonatige Praxisfamulatur
(internistische Praxis) in
München

1979

einmonatige Krankenhausfamulatur am "Centre Hospitalier de Cognac" (Südwestfrankreich), Innere Abteilung.

Bisherige Arbeitsstellen:

Juni 1982 - Jan. 1983

Teilzeitbeschäftigung als Telefonarzt in der ADAC-Notrufzentrale in München

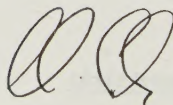
Feb. 1983 - Dez. 1983

Tätigkeit als Assistenzarzt in der Herz-Kreislauf-Klinik Seebuck/Chiemsee (internistische Weiterbildung).

Seit Jan. 1984

Assistenzarzt an Innerer Abteilung des Kreiskrankenhauses Tegernsee.

Tegernsee, den 06.06.1986



(Christian Sack)

